

Tartu Ülikool
Tervishoiu instituut

AUTOANTIKEHADE ESINEMINE TÄISKASVANUTEL
(TÜ EESTI GEENIVARAMU PÕHINE UURING)

Magistritöö rahvatervishoius

Kristi Alnek

Juhendajad: Raivo Uibo, MD, PhD, Tartu Ülikool, bio- ja siirdemedit siini
instituut, immunoloogia professor

Heti Pisarev, MSc, Tartu Ülikool, tervishoiu instituut,
biostatistika lektor

Tartu 2013

Magistritöö tehti Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditiini instituudi immunoloogia õppetoolis ja tervishoiu instituudis.

Tartu Ülikooli rahvatervishoiu kaitsmiskomisjon otsustas 20.05.2013 lubada väitekirj terviseteaduse magistrikraadi kaitsmisele.

Retsensent:

Tiit Salum, PhD (meditsiin), SA TÜ Kliinikum, ühendlabor, vanemarst-õppejõud ja Tartu Ülikool, biokeemia instituut, vanemassistent

Kaitsmine: 11.06.2013

SISUKORD

KASUTATUD LÜHENDID	5
LÜHIKOKKUVÕTE	7
1. SISSEJUHATUS.....	8
2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE	9
2.1. Mõisted.....	9
2.2. Autoantikehade olemus, määramise vajalikkus ja levimus ning vastavate autoimmuunhaiguste esinemist mõjutavad faktorid	10
2.2.1. Kilpnäärme peroksidaasi vastased IgG autoantikehad (anti-TPO)	10
2.2.2. Koe transglutaminaasi vastased IgA ja IgG autoantikehad (anti-tTG).....	11
2.2.3. Tsüklilise tsitrullineeritud peptiidi vastased IgG autoantikehad (anti-CCP).....	12
2.2.4. Tuumavastased IgG autoantikehad sidekoehaiguste (CTD test) skriiningtestis	13
2.2.5. Glutaamhappe dekarboksülaas 65 vastased IgG autoantikehad (anti-GAD ₆₅).....	17
2.3. Haigustega seotud geenid.....	18
2.4. TÜ Eesti Geenivaramu (EGV)	19
2.4.1. Andmete kogumine EGV-s	20
3. EESMÄRGID	21
4. MATERJAL JA METOODIKA	22
4.1. Valim.....	22
4.2. Töös kasutatud fenotüübi andmed.....	23
4.2.1. Sotsiaaldemograafilised tunnused ja kehamassiindeks	23
4.2.2. Suitsetamine ja alkoholi tarvitamine	24
4.2.3. Vanematel esinevad haigused	24
4.2.4. Ravimite kasutamine	25
4.2.5. Naiste reproduktiivtervise andmed.....	26
4.3. Autoantikehade määramine	26
4.3.1. Anti-TPO IgG määramine FEIA meetodiga	26
4.3.2. CTD testide ja CTD lisatestide (IgG) tegemine ning anti-tTG IgA, anti-tTG IgG ja anti-CCP IgG määramine FEIA meetodiga	27
4.3.3. Anti-GAD ₆₅ IgG määramine ELISA meetodiga	28

4.3.4. Anti-GAD ₆₅ IgG määramine RIP meetodiga	29
4.4. Statistiline analüüs.....	31
5. TULEMUSED	32
5.1. Fenotüübi andmete jaotus valimis	32
5.2. Autoantikehade levimusmäärad	38
5.3. Geenidoonorite autoantikehade seosed fenotüübi andmetega	40
5.3.1. Anti-tTG IgA, -tTG IgG ja -CCP IgG seosed fenotüübi andmetega	40
5.3.2. Anti-TPO IgG seosed fenotüübi andmetega.....	40
5.3.3. CTD testi (IgG) seosed fenotüübi andmetega	42
5.3.4. Anti-GAD ₆₅ IgG seosed fenotüübi andmetega	44
5.4. Autoantikehade koosesinemine	46
6. ARUTELU	48
7. JÄRELDUSED.....	52
8. KASUTATUD KIRJANDUS.....	53
SUMMARY	58
TÄNUAVALDUSED.....	60
ELULUGU	61
LISAD	63
Lisa 1. Geenidoonoritest koosneva valimi moodustamisel välistatud autoimmuun- ja teised immunoloogilise kuluga haigused. TÜ Eesti Geenivaramus 2002–2010 kogutud andmed	63
Lisa 2. <i>ImmunoCap 100-I EliA</i> süsteemiga määratud autoantikehad koos antikeha tüübi, antigeeni, ühiku, otsuse tegemise kriteeriumi ja mõõtevahemikega	67
Lisa 3. Autoantikehade omavahelised ja fenotüübi andmete vahelised seosed kogu valimis kasutades Fisheri täpset või χ^2 testi. TÜ Eesti Geenivaramus 2002–2010 kogutud andmed ja materjal	68
Lisa 4. Valimi põhjal saadud autoantikehade levimusmäärad (%) vanusgrupiti uuritavatel geenidoonoritel koos 95% usaldusvahemikega (95% CI). TÜ Eesti Geenivaramus 2002–2010 kogutud andmed ja materjal	72
Lisa 5. Valimisse kaasatud geenidoonorite sooline ja vanuseline jaotus mitme positiivse autoantikeha testi korral. TÜ Eesti Geenivaramus 2002–2010 kogutud andmed ja materjal	73

KASUTATUD LÜHENDID

ANA	Tuumavastased antikehad (<i>antinuclear antibodies</i>)
Anti-	Antikeha (nt anti-GAD ₆₅ = GAD ₆₅ vastased antikehad)
ATC kood	Anatoomilis-terapeutilis-keemiline klassifikatsiooni kood (<i>anatomical therapeutic chemical classification system</i>)
Ca	Kaltsium (<i>calcium</i>)
CCP	Tsükliline tsitrullineeritud peptiid (<i>cyclic citrullinated peptide</i>)
CENP	Tsentromeeri proteiin (<i>centromere protein</i>)
CI	Usaldusvahemik (<i>confidence interval</i>)
cpm	Loenduste arv minutis (<i>counts per minute</i>)
CTD test	Sidekoehaiguste (e reumaatiliste haiguste) skriiningtest (<i>connective tissue diseases test</i>)
DASP	Diabeedi antikehade standardiseerimise programm (<i>diabetes antibody standardization program</i>)
dsDNA	Desoksüribonukleiinhape (DNA) kaksikahel (<i>double stranded deoxyribonucleic acid</i>)
EDTA	Etüleendiamiintetraatsetaat (<i>ethylenediaminetetraacetic acid</i>)
EGV	Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu (<i>Estonian Genome Center of the University of Tartu</i>)
ELISA	Ensüüm-immuunsorbtsioonimeetod (<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
FEIA	Fluorestsents-ensüüm-immuunmeetod (<i>fluorescence enzyme immunoassay</i>)
GAD ₆₅	Glutaamhappe dekarboksülaas molekulmassiga 65kDa (<i>glutamic acid decarboxylase, molecular weight 65 kDa</i>)
HLA	Inimese leukotsüüdi antigeen (<i>human leukocyte antigen</i>)
IgA	Immuunglobuliin A (<i>immunoglobulin A</i>)
IgG	Immuunglobuliin G (<i>immunoglobulin G</i>)
IU/ml	Rahvusvahelist ühikut milliliitris (<i>international units/ ml</i>)
Jo-1	Histidüül-tRNA süntetaas (<i>histidyl tRNA synthetase</i>)

kDa	Kilodalton
LADA	Latentne täiskasvanute autoimmuunne diabeet (<i>latent autoimmune diabetes in adults</i>)
M	Molaarsus e molaarne kontsentratsioon
Max	Maksimum
MHC	Peamine koesobivuskompleks (<i>major histocompatibility complex</i>)
Min	Miimum
nm	Nanomeeter
OR	Šansisuhe (<i>odds ratio</i>)
PGS	Proteiin G sefaroos (<i>protein G sepharose</i>)
RHK-10	Rahvusvaheline haiguste klassifikatsioon, 10. versioon (<i>International Classification of Diseases 10th edition</i>)
RIP	Radioimmunopretsipitatsiooni meetod (<i>radioimmunoprecipitation assay</i>)
rpm	Rootori pööret minutis (<i>rotations per minute</i>)
RU	Suhteline ühik (<i>relative units</i>)
Sc1-70	Sklerodermiaga assotsieeruv 70 kDa suurune autoantigeen (<i>scleroderma-associated autoantigen of 70 kDa</i>), uuem nimi topoisomeraas I
SLE	Süsteemne erütematoosluupus (<i>systemic lupus erythematosus</i>)
Sm	Väike tuuma ribonukleoproteiin (<i>Smith</i>)
SS-A/Ro	Sjögren'i sündroomi antigeen A (<i>Sjögren's syndrome type A antigen</i>)
SS-B/La	Sjögren'i sündroomi antigeen B (<i>Sjögren's syndrome type B antigen</i>)
T1D	Esimese tüübi diabeet (<i>type 1 diabetes</i>)
T2D	Teise tüübi diabeet (<i>type 2 diabetes</i>)
TPO	Kilpnäärme peroksidaas (<i>thyroid peroxidase</i>)
tTG	Koe transglutaminaas (<i>tissue transglutaminase</i>)
U1RNP	Ribonukleoproteiin U1 molekuliga (<i>ribonucleoprotein U1</i>)
U/ml	Ühikut milliliitris (<i>units/ml</i>)

LÜHIKOKKUVÕTE

Uurimistöö üldeesmärgiks oli kirjeldada kliiniliselt oluliste autoantikehade esinemist ning tähendust autoimmuun- ja teiste immunoloogiliste haigusteta täiskasvanud geenidoonorite valimise, kasutades TÜ Eesti Geenivaramu materjali.

Läbilõikelisse uuringusse kaasati aastatel 2002–2010 geenidoonoriks hakanute hulgast 1000 genotüpiseeritud autoimmuun- ja teiste immunoloogiliste haigusteta isikut. Uuringus osales 493 mees- ja 507 naisgeenidoonorit vanuses 18–86 (keskmine vanus 39,9). Töös kasutati geenidoonorite fenotüübi andmeid. Valimisse kaasatud geenidoonoritel määrati kilpnäärme peroksidaasi (anti-TPO), koe transglutaminaasi (anti-tTG), tsitrullineeritud peptiidide (anti-CCP), sidekoehaigustega assotsieeruvate rakutuuma antigeeni (CTD test) vastased autoantikehad *ImmunoCap 100*-l fluorestsents-ensüüm-immuunmeetodiga (FEIA). Glutaamhappe dekarboksülaasi vastased autoantikehad (anti-GAD₆₅) määrati ensüüm-immuunsorbtsioonimeetodiga (ELISA) ja radioimmunopretsipitatsioon meetodiga (RIP). Välja arvutati autoantikehade levimusmäärad. Autoantikehade ja fenotüübiliste tunnuste vahelisi seoseid analüüsiti Fisheri täpse või χ^2 testi abil. Seoste tugevust hinnati enamlevinud immuunoglobuliin G (IgG) tüüpi autoantikehade (anti-TPO, CTD test, anti-GAD₆₅) korral meestel ja naistel eraldi logistilise regressioonanalüüsiga. Logistilist regressioonanalüüsi kasutati ka autoantikehade koosesinemise ja fenotüübiliste tunnuste vahel. Arvutati välja šansisuhted ning 95% usaldusintervallid.

Magistritöö tulemusena saadi anti-TPO IgG levimusmääraks 7,2%, anti-tTG immuunoglobuliin A-l (IgA) 0,6% ja anti-tTG IgG-l 0,2%, anti-CCP IgG-l 0,5%, CTD testiga määratud tuumavastaste IgG autoantikehade levimusmääraks 4,9% ja anti-GAD₆₅ IgG-l 8,7%. Anti-TPO IgG testi positiivsuse šanssi suurendas meeste puhul emal vähemalt ühe autoimmuun- või mõne muu haiguse olemasolu. Anti-TPO IgG testi positiivsuse šanss on suurem naistel, kelle isal on muu reumatoidartriit (seronegatiivne, polüartropaatia, täpsustamata reumatoidartriit), ja naistel, kes on vähemalt ühe elusa lapse sünnitanud. CTD testi (IgG) abil määratavate autoantikehade positiivsuse šanss on suurem mitte-eestlastest naistel. GAD₆₅ vastaste IgG autoantikehade esinemise šanssi suurendas naistel vanus vahemikus 30–39 aastat. Valimisse kaasatud geenidoonoritest esines mitu autoantikeha korraga 2%-l. Naistel oli suurem šanss mitme autoantikeha positiivsusele võrreldes meestega.

Käesolevas magistritöös leitud autoantikehade ja fenotüübi andmete vahelised seosed ei olnud kõik kooskõlas varasemate uuringutega. Autoantikehade testidega positiivsed geenidoonorid vajavad kindlasti edasist uurimist. TÜ Eesti Geenivaramu poolt läbiviidav geenidoonorite jätku-uuring ja andmete täiendamine annab selleks hea võimaluse.

1. SISSEJUHATUS

Autoantikehad on immuunsüsteemi poolt produtseeritud immuunglobuliinid, mis on suunatud kas ühe või mitme kehale omase molekuli vastu (1). Autoantikehad on autoimmuunhaiguse aktiivsuse ja raskusastme markeriks ning need aitavad määratleda, liigitada ja prognoosida haigusi (2). Autoimmuunhaiguseks nimetatakse organismi seisundit, kus immuunsüsteem ründab keha terveid rakke ja organeid (1). Autoantikehi saab määrata verest juba enne autoimmuunhaiguste sümptomite ilmnemist (2). Otsene seos on leitud autoantikehade tiitri ja haiguse raskusastme vahel (2).

Kõiki autoimmuunhaigusi esineb 3–5% rahvastikust (3), kuid üksikuna võttes on autoimmuunhaigused suhteliselt haruldased (3, 4). Hoolimata sellest, et autoimmuunhaigused on suhteliselt haruldased, mõjutavad need nii suremust kui haigestumust (3). Ameerika Ühendriikides on autoimmuunhaigused üheks peamiseks surma põhjusteks noorte ja keskealiste naiste hulgas (3). Autoimmuunhaigused on enamlevinud just naiste hulgas (3, 4). Paljude haiguste kroonilise iseloomu tõttu mõjutavad autoimmuunhaigused elukvaliteeti, arstiabi kasutamist ja sotsiaalsüsteemi kulusid (4).

Uuringud keskenduvad enamasti vaid ühele haigusele ja haigusega seotud autoantikehadele. Väga vähe on andmeid autoimmuun- ja teiste immunoloogiliste haigusteta inimeste autoantikehade levimuse kohta. Magistritöö ülesandeks oli määrata kilpnäärme peroksidaasi (anti-TPO), koe transglutaminaasi (anti-tTG), tsitrullineeritud peptiidide (anti-CCP), sidekoehaigustega assotsieeruvate tuumavastaste antigeenide (CTD test) ning CTD testis enim esinevad ja glutaamhappe dekarboksülaasi (anti-GAD₆₅) vastaste autoantikehade kontsentratsioonid geenidoonorite valimis. Eestis puudub selline laiaulatuslik uuring. Magistritöö teema on valitud lähtuvalt vajadusest uurida terveid, st autoimmuun- ja teiste immunoloogiliste haigusteta täiskasvanuid erinevate autoantikehade suhtes.

Uurimistöö üldeesmärgiks oli kirjeldada kliiniliselt oluliste autoantikehade esinemist ning tähendust autoimmuun- ja teiste immunoloogiliste haigusteta täiskasvanud geenidoonorite valimis, kasutades TÜ Eesti Geenivaramu materjali.

2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

2.1. Mõisted

Antigeen – molekul, mis seondub spetsiifiliselt antikehaga.

Antikeha – e immuunglobuliin on valk, mis seondub spetsiifiliselt antigeeniga. Antikehi toodab keha immuunsüsteem.

Autoantikeha – antikeha, mis on oma peamisest füsioloogilisest ja kaitsvast protsessist kõrvalekaldunud immuunglobuliin, mis reageerib kehale omaste molekulide vastu (1).

Autoantigeen – on tavaliselt normaalne keha valk või molekul, mille vastu on suunatud autoimmuunreaktsioonid. Testides kasutatakse kahel erineval moel saadud autoantigeene: natiivseid ja rekombinantseid. Natiivne autoantigeen on isoleeritud looduslikest allikatest, rekombinantne autoantigeen on saadud geenide kloonimise tulemusena (1).

Autoimmuunhaigus – haigus, mida iseloomustavad tsirkuleerivad autoantikehad ja auto-reaktiivsete lümfotsüütide olemasolu kahjustunud kudedes ja veres (1). Autoimmuunhaiguse korral ründab immuunsüsteem terveid keha rakke ja organeid.

Fenotüüp – genotüübi ja keskkonnategurite koostoimel määratud organismi vaadeldavad tunnused (5).

Geenidoonor – inimene, kes loovutab Inimgeeniuuringute seaduse alusel vabatahtlikult oma koeproovi geeniuuringuteks ning kelle kohta koostatakse terviseseseisundi kirjeldus ja sugupuu (6).

Genotüüp – organismi geneetiline struktuur (5).

In vitro – keha väline, katseklaasis tehtud.

RNA polümeraas – ensüüm, mis viib läbi ribonukleiinhappe (RNA) sünteesi (5).

Terved täiskasvanud – autoimmuun- ja teiste immunoloogiliste haigusteta üle 18 aasta vanused geenidoonorid.

Transkriptsioon – protsess, mille käigus moodustub DNA matriitsilt RNA. RNA polümeraasi abil moodustub ribonukleosiidtrifosfaatidest RNA (5).

Translatsioon – valgu süntees mRNA matriitsi koodi vahendusel (5).

³⁵S-metioniin – väävel-35-ga märgistatud metioniin. Väävel-35 on radioaktiivne aine, mille füüsikaline poolestusaeg on 87,4 päeva (7).

Suspensioon – lahustumatu aine vedelikus.

Vereplasma – rakkudevaheline aine.

2.2. Autoantikehade olemus, määramise vajalikkus ja levimus ning vastavate auto-immuunhaiguste esinemist mõjutavad faktorid

Alates sellest ajast, mil autoantikehi esmakordselt kirjeldati, on käesolevaks ajaks leitud sadu erinevaid autoantikehi. Osa neist on väga harva esinevad, osa aga sageli esinevad, näiteks anti-TPO immuunglobuliin G (IgG), anti-tTG immuunglobuliin A (IgA) ja IgG, anti-CCP IgG, tuumavastased IgG antikehad (ANA) sidekoehaiguste skriiningtestis (CTD test) ja anti-GAD₆₅ IgG.

2.2.1. Kilpnäärme peroksidaasi vastased IgG autoantikehad (anti-TPO)

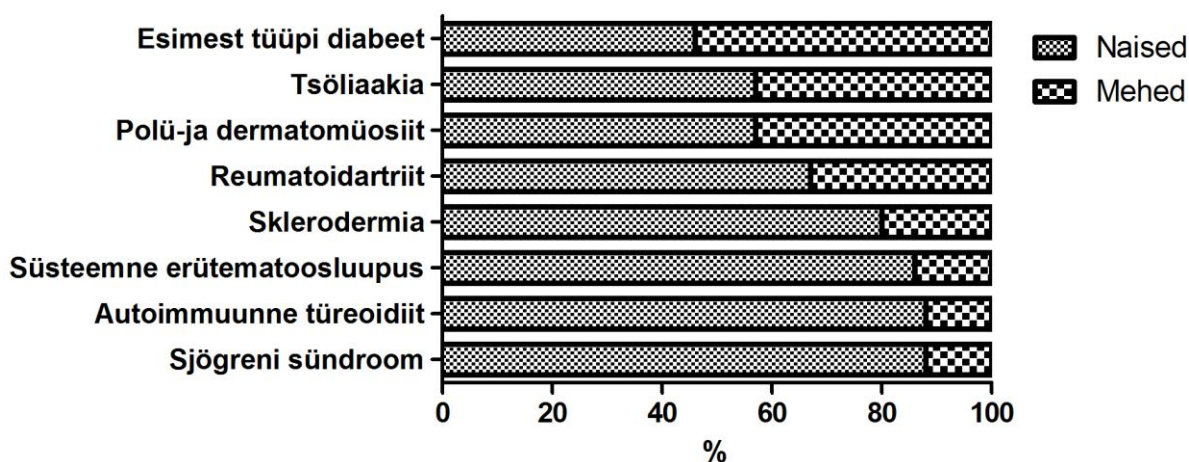
Kilpnäärme peroksidaasi (TPO) antigeen on umbes 100 kDa suurune membraaniga seotud glükoproteiin (1, 8). TPO-d ekspresseerivad ainult kilpnäärme rakud (1, 8). TPO on lähteensüümiks kilpnäärme hormoonide trijoodtüroniini (T3) ja türoksiini (T4) tootmises (8). Anti-TPO IgG on seotud kilpnäärme mittetöötamisega, mis väljendub pidurdunud TPO produktsioonina või kahjustatud kilpnäärme epiteelina (1, 8).

Anti-TPO IgG määramine on vajalik erinevate autoimmuunsete türeoidiitide korral (1, 8, 9). Lisaks võib anti-TPO IgG-d leida Graves'i tõvega inimeste seerumist (1, 9), sünnitusjärgse türeoidiidi korral (tavaliselt mööduv) ja vähesel määral ning madalas tiitris ka tervetel inimestel (9).

Anti-TPO IgG levimusmääraks on Tšehhi täiskasvanud rahvastikus saadud umbes 14%, meestel 4,9% ja naistel 10,3% (10). Üle 50-aastastel itaallastel tehtud uuringus saadi anti-TPO IgG levimusmääraks naistel 10,3% ja meestel 2,3% (11). Eestis on kilpnäärme mikrosomaalse autoantikeha (see on kaudse immunofluorestsentsmeetodiga määratud anti-TPO IgG) levimusmääraks saadud 20–44-aastastel isikutel 3% (meestel 2%, naistel 4%) ning Rootsi rahvastikus 2% (12).

Autoimmuunne türeoidiit on seotud päriliku eelsoodumusega – esimese või teise astme sugulasel autoimmuunse türeoidiidi esinemine suurendab haiguse šanssi ligi 14 korda (4). Autoimmuunset türeoidiiti esineb 5–10 korda sagedamini naistel (13) (Joonis 1). Haigust diagnoositakse enamasti vanemas eas (3). Jood on üks tähtsaim kilpnäärme talitlushäires osaleja (14, 15). Selle keemilise elemendi suurenenud või vähenenud tarbimine suurendab autoimmuunse türeoidiidi juhte (14, 15). Kilpnäärme talitlushäirete ja autoantikehade esinemisega on seotud ka erinevate ravimite tarvitamine, näiteks interferoon- α ja interleukiin-2 (immunomoduleerivad ained), liitium, amiodaroon (südame rütmihäirete ravi), kõrgaktiivne

antiretroviirusteraapia (HAART – *high activity antiretrovirus therapy*) (14, 15) ning minotsükliin (antibiootikum) (16). Erinevate bakterite (*Helicobacter pylori* ja *Borrelia burgdorferi*) ja viiruste poolt tekitatud infektsioonid (C-hepatiidi viirus) on seotud autoimmuunse türeoidiidi patogeneesiga (14). Seoseid on leitud nii autoimmuunse türeoidiidi ja suitsetamise vahel (14, 15) kui ka suitsetamisest loobujate vahel (15). Lisaks on leitud seoseid autoimmuunse türeoidiidi ja stressi, saasteainete ning meditsiinilise radiatsiooni vahel (14, 15). Autoimmuunne türeoidiit on seotud veel raseduste (13–15), iseeneslike abortide (17) ja sünnitustega (13). Nendel, kes on olnud rasedad ja/ või sünnitanud, on üle 4 korra suurem šanss haigusele (13).



Joonis 1. Autoimmuunhaiguste protsentuaalne jagunemine meeste ja naiste vahel (Eaton 2007).

2.2.2. Koe transglutaminaasi vastased IgA ja IgG autoantikehad (anti-tTG)

Transglutaminaasid on kõikide imetajate kudedes ja kehavedelikes levinud suur pere sarnaseid ensüüme (18). Üheks olulisemaks ensüümiks on koe transglutaminaas (tTG), mille peamine füsioloogiline ülesanne on siduda aminohapete glutamiini ja lüsiini jäägid või muuta glutamiin glutaamhappeks (1, 18). Sellele protsessi jaoks on vajalik kaltsiumi olemasolu (1, 18). tTG osaleb rakkude diferentseerumises, jagunemises, apoptoosis e rakusurmas ja rakuvaheaine e ekstratsellulaarse maatriksi loomises (1, 18).

Anti-tTG esinevad inimestel, kellel on tsöliaakia e gluteenenteropaatia (19). IgA tüüpi anti-tTG on väga tundlik ja spetsiifiline tsöliaakia marker (19). IgA tüüpi antikehade defitsiidiga isikutel kasutatakse tsöliaakia diagnoosimiseks IgG tüüpi anti-tTG (19). Anti-tTG võib esineda ka teiste haiguste puhul, näiteks neuroloogilised häired ja maksatsirroos (18).

Eesti 9–15-aastaste koolilaste seas läbiviidud uuringu tulemusena saadi anti-tTG IgA levimusmääraks 0,34% (20). Kümme aastat hiljem tehtud samade laste järelkontrollis ei saadud ühtegi uut anti-tTG IgA positiivset isikut (21). Austraalias läbiviidud rahvastiku-põhises uuringus saadi anti-tTG IgA levimusmääraks 1,56% (22). Põhja-Ameerikas on anti-tTG IgA levimusmääraks saadud aga 0,8% (23).

Tsöliaakia on päriliku eelsoodumusega autoimmuunhaigus, mida esineb naistel kaks korda enam kui meestel (24) (Joonis 1). Tsöliaakia levimus kasvab 10–20%, kui esimese astme sugulasel on antud haigus (19). Haiguse kliinilised sümptomid võivad ilmneda igas vanuses (19). Tsöliaakia suurenenud levimust on täheldatud järgnevate haiguste puhul: esimese tüübi diabeet (T1D), autoimmuunne kilpnäärme haigus, selektiivne IgA defitsiit, Down'i sündroom, Turner'i sündroom ja autoimmuunne maksahaigus (19). Seoseid on leitud tsöliaakia ja vähenenud fertiilsuse vahel (24). See võib väljenduda ebaregulaarsete menstruatsioonidena, puberteedi hilinemise (19, 25), varase menopausi, iseeneslike abortide, esimese menstruatsiooni hilinemise ja ka viljatusega (25). Lisaks on leitud seoseid rauavaegusaneemia, kaalukaotuse, haavanditega suulimasketal, herpatiformse dermatiidi ja neuroloogiliste vaevuste või haigustega (19, 26).

2.2.3. Tsüklilise tsitrullineeritud peptiidi vastased IgG autoantikehad (anti-CCP)

Valgus oleva aminohappe arginiini muutmine tsitrulliiniks on normaalne füsioloogiline protsess, mis toimub surevates keharakkudes. Terve inimese immuunsüsteem tavaliselt tsitrullineeritud valkudega kokku ei puutu, sest antud valgu fagotsüteerivad ära makrofaagid e õgirakud. Tsitrullineeritud peptiidid võivad organismi sattuda ebaefektiivse või ebapiisava surevate rakkude koristamissüsteemi tõttu, mis võib tekkida laiaulatuslike põletikuliste rakukahjustuste tagajärjel. Selle protsessi tõttu tekivad peptidüülarginiini deiminaasi ensüümi toimel valgud, mille immuunsüsteem tunneb ära antigeenina. Antigeeni olemasolu tõttu tekivad organismi autoantikehad. Autoantikehade tundlikkuse parandamiseks muudeti muidu lineaarne tsitrullineeritud peptiid tsükliliseks tsitrullineeritud peptiidiks (CCP) (27).

Anti-CCP IgG on varase reumatoidartriidi arengu võtmemarkeriks ja selle abil saab eristada reumatoidartriiti teistest artriidi tüüpidest. Vähesel määral võib anti-CCP IgG-d leida ka teiste sidekoehaiguste korral (28).

Anti-CCP IgG levimusmääraks on tervetel doonoritel saadud 1% Ameerika Ühendriikides läbiviidud uuringu valimi põhjal (29) ja sarnase valimi levimusmääraks on Brasiilias

saadud 1% (30). Belgias läbiviidud uuringus saadi tervetel doonoritel anti-CCP IgG levimusemääraks 0% (31).

Reumatoidartriiti esineb naistel rohkem kui meestel (4) (Joonis 1). Haigust diagnoositakse pigem vanemas eas, umbes 60-aastastel (3). Reumatoidartriidi esinemine esimese või teise astme sugulastel suurendab üle kolme korra haiguse saamise šanssi (4). Anti-CCP IgG positiivsetel reumatoidartriidi haigetel on leitud seos naiste reproduktiivtervisega, nagu hilisemas eas esimese menstruatsiooni esinemisega (32). Suukaudsete rasestumisvastaste vahendite kasutamine on kaitsvaks faktoriks reumatoidartriidi korral (32, 33). Hormoonasendusravi võib samuti vähendada reumatoidartriidi riski inimestel, kellel on teatud inimese leukotsüütide antigeeniga (HLA) seotud geeni alleelid (34). Rasedus ning rinnaga toitmine võivad reumatoidartriidiga haigetel haiguse viia remissiooni, kuid sellele võib hiljem järgneda haiguse ägenemine (33, 34). Samas on näidatud ka, et suurem risk haigusele on naistel, kes pole olnud rasedad (33). Suitsetamine on üheks peamiseks riskifaktoriks, mis on seotud reumatoidartriidiga (28, 32–34). Reumatoidartriidiga on seotud ka teatud mikroorganismid nagu näiteks B-hepatiidi viirus, mükoplasma, *Escherichia coli* (34). Lisaks on leitud seoseid reumatoidartriidi ja kohvi tarbimisega ning esimese astme sugulasel skisofreenia esinemisega (32).

2.2.4. Tuumavastased IgG autoantikehad sidekoehaiguste (CTD test) skriiningtestis

ANA on mitmekesine rühm autoantikehasid, mis on suunatud rakutuuma erinevatele komponentidele. Antikehad tekivad sagedamini autoimmuunsete ja reumaatiliste haigete seerumisse. ANA on diagnostilise ja prognostilise tähendusega ning on seotud ka otseselt haiguse ilminguga. ANA-sid võib leida madalas tiitris ka tervel inimesel, kellel puuduvad reumaatilistele haigustele omased sümptomid (35).

CTD test on tuumavastaste IgG tüüpi autoantikehade skriinimiseks mõeldud testpaneel. CTD testi (IgG) abil on võimalik diagnoosida sidekoehaiguste alla kuuluvaid haiguseid: süsteemne erütematoosluupus (SLE), Sjögren'i sündroom, sklerodermia (süsteemne skleroos), polü- ja dermatomüosiit ning sidekoehaiguste segavorm, mille korral esineb mitu erinevat sidekoehaigust korraga (36). ANA-d esinevad sidekoehaiguste puhul ja neid võib leida ka ravimitest põhjustatud luupuse korral (16). CTD test (IgG) sisaldab endas 17 erinevat autoantikeha skriiningut, neist kaheksa enamlevinumat on kasutatud magistritöös (Tabel 1).

Tabel 1. Autoantikehad ja sidekoehaigused, mille korral need esinevad. Esitatud koos autoantikehade levimustega vastava haiguse korral (Kavanaugh 2000)

Autoantikeha	Haigus (autoantikehade levimus antud haiguse korral)
Anti-dsDNA	Süsteemne erütematoosluupus (25–85%)
Anti-Sm	Süsteemne erütematoosluupus (15–30%)
Anti-SS-A/Ro	Sjögren'i sündroom (40–60%), süsteemne erütematoosluupus (35–60%), neonataalne luupus
Anti-SS-B/La	Sjögren'i sündroom, süsteemne erütematoosluupus
Anti-U1RNP	Sidekoehaiguste segavorm, süsteemne erütematoosluupus (30–40%)
Anti-Scl-70	Sklerodermia
Anti-Jo-1	Polü- ja dermatomüosiit
Anti-CENP	Sklerodermia

ANA levimuse hindamiseks on kasutatud erinevaid meetodeid ja erinevat kontroll-rahvastikku. Ameerika Ühendriikides läbiviidud rahvastikupõhisel (vanus 12-aastased ja vanemad) läbilõikelises uuringus saadi ANA levimusmääraks kaudse immunofluorestsentsmeetodi (lahjendus 1:80) abil 13,8% (37). Kaudne immunofluorestsentsmeetod on ANA määramise standardmeetodiks. Hispaanias läbiviidud uuringus määrati autoantikehi ensüüm-immuunsorptsioonimeetodiga (ELISA), kus saadi ANA levimusmääraks tervetel alla 35-aastastel doonoritel 10,5% (36). Belgias läbiviidud uuringus saadi tervetel doonoritel, kroonilise väsimuse sündroomiga ja reumaatiliste haigusteta patsientidel fluorestsents-ensüüm-immuunmeetodiga (FEIA) (sama mida kasutati magistritöös) ANA levimusmääraks 2,7–3,7% (38). Eestis läbiviidud uuringus saadi kaudse immunofluorestsentsmeetodi abil ANA levimusmääraks vastavas valimis 7% ja Rootsis 12% (12).

Sidekoehaigused on enamlevinud naiste hulgas (4) (Joonis 1), naistel esineb SLE-d 6–10 korda rohkem, Sjögren'i sündroomi üheksa korda rohkem, sklerodermiat 5–14 korda rohkem, polü- ja dermatomüosiiti kaks pool korda rohkem kui meestel (39). Sidekoehaigusi diagnoositakse erinevas eas inimestel, nt SLE-d diagnoositakse enam naise viljakal perioodil – 15–40-aastastel (39). Sjögren'i sündroom võib ette tulla igas vanuses, kuid enamasti 40- ja 50-ndates aastates isikutel, sklerodermiat 30–50-aastastel ning polü- ja dermatomüosiiti samuti igas vanuses, enim 45–60-aastastel (39). Sidekoehaiguste esinemine esimese või teise astme sugulasel tõstab haiguse šanssi erineva haiguse puhul 4–18 korda (4). Sidekoehaiguste levimused varieeruvad piirkonniti, rahvuse ja rassiti (40). Viirusinfektsioonid suurendavad SLE riski, ühe näitena võib tuua Epstein-Barr'i viiruse (40, 41). SLE-d võivad tekitada väga

paljud erinevad ravimid (16, 41), näiteks teatud antibiootikumid ja südameravimid (Tabel 2). SLE riski tõstavad ebaregulaarsed menstruatsioonid ja esimese menstruatsiooni algus 15-aastaselt või hiljem (41). SLE ja suitsetamise vahel on saadud vastuolulised tulemused (40), kuid seosed on leitud erinevate keemiliste ühendite (näiteks räni) ning pestitsiidide vahel (40, 41). Sklerodermia riskifaktoriks on lahustid ja kemikaalid (41). Riskifaktoriks on sklerodermia korral ka ravimid, näiteks immunomoduleeriv aine tsüklosporiidium (16). Kolesterooli alandavate ravimite ning polü- ja dermatomüosiidi vahel on leitud seos (16). Sjögren'i sündroomi riskifaktoriteks on viirusinfektsioonid nagu näiteks tsütomegaloviirus ja C-hepatiidi viirus (42). Lisaks on leitud seoseid Sjögren'i sündroomi ja menopausi ning ravimite vahel (42), näiteks immuunstimulaatoritega (16). Ravimid võivad tekitada ravimitest põhjustatud luupust ja teisi autoimmuunhaigusi enamasti mitmekuulisel (pikemal) manustamise perioodil (16).

Tabel 2. Ravimite toimeained, mis võivad tekitada ravimitest põhjustatud luupust ja teisi autoimmuunhaigusi. Toimeained on jagatud ravimiklasside alusel, lisatud toimeaine riskitasemed (Chang 2010)

Ravimiklass	Toimeained riskitasemetega ¹
Arütmiavastased ained	Procaïnamidum , Quinidinum , Acecaïnıdum , Amopraxanum , Disopyramidum , Propafenonum
Antibiootikumid	Cefuroxinum , Isoniazidum , Minocyclinum , Nalidixic acid , Nitrofurantoinum , Penicillinum , Streptomycinum , Sulfadimethoxinum , Sulfamethoxypyridazinum , Tetracyclinum
Krampidevastased ained	Carbamazepinum , Phenytoinum , Ethosuximidum , Ethylphenacemıdum , Mephenytoinum , Phenylethylacetylurea , Phenytoinum , Primidonum , Trimethadionum
Antidepressandid	Lithium carbonate , Normifensinum , Phenelzinum
Seenevastased ained	Griseofulvinum
Antihistamiinsed ained	Cimetidinum , Cinnarızinum , Promethazinum , Pyrathiazinum
Hüpertensiooni-vastased ained	Hydralazinum , Clonidinum , Guanoxanum , Methyldopa , Prazosinum , Captoprilum , Enalaprilum , Chlorthalidonum , Spironolactonum , Acebutololum , Atenololum , Labetalolum , Metaprololum , Oxyprenololum , Practalolum , Prındololum , Propranololum , Timololum
Migreen	Methylsergidum
Parasiitide vastased ained	Anthiomalinum
Parkinsoni tõbi	Levodopa
Antipsühhootilised ained	Chlorpromazinum , Chlorprothixenum , Levomeprazinum , Perazinum , Perphenazinum , Reserpinum , Thioridazinum
Reumavastased ained	Penicillaminum
Aromataasi inhibiitorid	Aminoglutethimidum
Immuunstimulaatorid	Adalimumab , Etanercept , Infliximab , Interferon alpha , Interleukin-2
Kolesterooli sisaldust vähendavad ained	Atorvastatinum , Fluvastatinum , Lovastatinum , Pravastatin , Simvastatin
Hormoonid	Danazololum , Leuprolide acetate
Mittesteroidsed põletikuvastased ained	Benoxaprofenum , Diclofenacum , Ibuprofenum , Mesalazinum , Para-amino salicylic acid , Phenylbutazonum , Sulindacum , Sulfasalazinum , Tolmetinum
Kilpnäärme ravimid	Methimazolum , Methylthiouracilum , Propylthiouracilum , Thionamide
Ksantiinoksüdaasi inhibiitorid	Allopurinolum
Muu	1,2-dimethyl-3-hydroxy-pyride-4-1 , Gold salts , Metrizamide , Minoxidilum , Oxyphenisatin , Psoralen , Quinine , Tetrazinum , Tolazamidum

¹ kõrge risk, keskmine risk, madal risk

2.2.5. Glutaamhappe dekarboksülaas 65 vastased IgG autoantikehad (anti-GAD₆₅)

Inimestel esineb glutaamhappe dekarboksülaasi (GAD) antigeen kahe isovormina, mis on saanud nimed vastavalt nende molekulmassidele, GAD₆₇ ja GAD₆₅. GAD₆₅ esineb peamiselt pankrease β -rakkudes ning see on neuroendokriinne ensüüm. GAD ülesandeks on katalüüsida glutamiinhappe muutumist gamma-aminovõihappeks (GABA). GABA on oluline kesknärvisüsteemi neuroprotsesside inhibiitor (43).

Anti-GAD₆₅ IgG esineb peamiselt T1D ja latentse täiskasvanute autoimmuunse diabeedi (LADA) haigetel ning vähemal määral neuroloogiliste häirete korral (43). Anti-GAD₆₅ IgG on diabeedi varase avastamise markeriks (44). LADA on aeglase kuluga autoimmuunne diabeet, kuid selle kliiniline pilt sarnaneb teise tüübi diabeediga (T2D) (45). LADA-t iseloomustab T2D-le omane täiskasvanuiga ja insuliinisõltumatus ning T1D-le omased autoantikehad (45).

Anti-GAD₆₅ IgG levimusmääraks on juhuslikult valitud Eesti täiskasvanud rahvastiku põhjal saadud 0,5% (46). Hispaanias läbiviidud uuringus saadi anti-GAD₆₅ IgG levimusmääraks täiskasvanud rahvastikus 0,9% (47). Ungari koolilaste uuringus oli vastav levimusmäär 1,3% (48). T2D haigete hulgas on anti-GAD₆₅ IgG levimusmääraks saadud aga 6,4%, e nii palju oli LADA-sid (49).

T1D-sse haigestuvad rohkem mehed kui naised (4) (Joonis 1). Esimese või teise astme sugulasel esinev T1D tõstab diabeeti haigestumise šanssi umbes neli korda (4). T1D diagnoositakse küll igas eas, aga seda tuntakse pigem laste ja noorukite haigusena (50). T1D on seotud etniliste gruppide (45) ja ka geograafiliste piirkondadega (51). Mitmeid seoseid on leitud T1D-sse haigestumise ja hiljuti läbipõetud viirusinfektsioonide vahel (52). Nendeks viirusteks on näiteks punetised, mumps ja erinevad enteroviirused (ka üsasisene läbipõdemine) (52). LADA üheks riskifaktoriks on vanus (53, 54). Seda diagnoositakse riigiti natuke erinevalt, kuid enamasti jääb see vahemikku 15–45 eluaastat (53). Lisaks on riskifaktoriks nii ülekaalulisus kui ka vähene füüsiline aktiivsus (54). LADA on seotud pankrease β -rakkude funktsiooni vähenemisega (53). Mõlemate diabeetide korral mängib geneetika suurt rolli. LADA, T1D ja T2D omaduste võrdlus on esitatud tabelis 3.

Tabel 3. Esimese tüübi diabeedi (T1D), latentse täiskasvanute autoimmuunse diabeedi (LADA) ja teise tüübi diabeedi (T2D) võrdlus erinevate näitajate alusel (Cernea 2009)

Omadused	T1D	LADA	T2D
Haiguse algus	Noored/ täiskasvanud	Täiskasvanud	Täiskasvanud
HLA ¹ tundlikkus	Jah	Jah	Ei
Autoantikehad	Jah	Jah	Ei
Ketoos	Olemas	Puudub	Puudub
Kehamassiindeks	Normaalne	Normaalne/ kõrge	Kõrge
Insuliini sekretsioon	Puudub/ madal	Olemas (kuid vähenenud)	Olemas
Metaboolne sündroom	Harv	Varieeruv	Sage
Insuliini resistentsus	Puudub/ harv	Varieeruv	Olemas
Esmane ravi	Insuliin	Insuliin või suukaudne hüpoglükeemiline ravim	Elustiili muutmine

¹ HLA – inimese leukotsüüdi antigeen

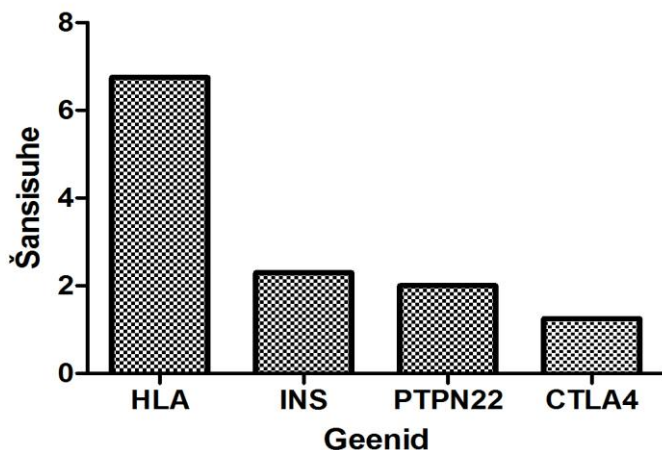
2.3. Haigustega seotud geenid

Pärilikkusel on oluline osa autoimmuunhaiguse kujunemises. Üks oluline osa on peamiselt koosobivuskompleksil (MHC), mis on inimese 6. kromosoomis asuv klaster geene (55). MHC geenid kodeerivad raku pinna glükoproteiine e MHC molekule (55). MHC molekulid esitlevad antigeene T-lümfotsüütidele (55). Inimesel nimetatakse MHC geene inimese leukotsüüdi antigeeni (HLA) geenikompleksiks (55). Inimese HLA geenikompleksi alla kuuluvad järgmised kromosoomi piirkonnad e lookused: HLA I klassi peamised kolm geenilookust on A, B ja C ning HLA II klassi kolm põhilist geenilookust on DR, DQ ja DP (55, 56).

Erinevate HLA geenilookustega on seotud erinevad autoimmuunhaigused. Autoimmuunse türeoidiidi kujunemises on leitud seos geenilookusega HLA-DR3 (14). Tsöliaakia kujunemine on suuresti seotud geneetilise eelsoodumusega, mis on peamiselt seotud II klassi HLA molekulide HLA-DQ2 ja HLA-DQ8-ga (19). Reumatoidartriidi riskigeenid asuvad peamiselt HLA-DR geenilookuses (28). Sidekoehaigustest on näiteks Sjögren'i sündroomi riskiks HLA-DQ ja -DR regioonide teatud geenilookused (57). Ka sklerodermia, sidekoehaiguste segavorm, polü- ja dermatomüosiit ning SLE on seotud HLA geenipiirkondadega (58–61). T1D puhul on tähtsamaks uuritavaks geenilookuseks DR ja DQ,

mis omavad kõige tugevaimaid seoseid haiguse tekkega (44). LADA-ga patsientidel on seosed leitud sama HLA-DQ-ga, mis on ka T1D riskigeeniks (45).

Antud töös käsitletud haigustega on lisaks HLA piirkonnale seotud ka mitte-HLA geenid. Näide T1D põhjal: HLA geenilookus on tähtsaimaks haigust määravaks lookuseks. HLA riskigeenidele järgnevad mitte-HLA geenid, nt insuliin (INS), türosiin-fosfataasi proteiini mitteretseptori tüüp 22 (PTPN22) ja tsütotoksilise T-lümfotsüüdi antigeen 4 (CTLA4) (44).



Joonis 2. Esimese tüüpi diabeediga (T1D) seotud geenide näited koos šansisuhetega (Zhang 2011)

Vastavate geenilookuste olemasolu ei tähenda kohest haiguse olemasolu. Näiteks tsöliaakia puhul 30–40% europiididele omase nahavärviga rahvastikust omab HLA-DQ2 lookust, aga ainult 1% neist avaldub haigus (19).

2.4. TÜ Eesti Geenivaramu (EGV)

TÜ Eesti Geenivaramu (EGV) on loonud pikaajalise rahvastikupõhise biopanga, kuhu on ligikaudu 5% kogu Eesti täiskasvanud elanikkonnast loovutanud oma bioloogilise materjali, isiku- ja terviseandmed (62). EGV loomist ja pidamist ning ka geeniuuringute tegemist reguleerib Inimgeeniuuringute seadus, mis võeti vastu 2000. aastal Riigikogu poolt (6). EGV peamisteks eesmärkideks on edendada geeniuuringute arengut, koguda Eesti rahvastiku tervise- ja geeniandmeid ning geeniuuringute tulemusi kasutades arendada uusi tooteid ja teenuseid, läbi mille parandada rahva tervist (63).

2.4.1. Andmete kogumine EGV-s

EGV kogub andmeid geenidonoritelt küsimustiku alusel, mis koosneb erinevatest sugupuude ja terviseandmetest. Küsimused hõlmavad isikuandmeid, sugupuud, tervisekäitumist, haigusi ja objektiivseid andmeid. Isikuandmed sisaldavad sünni- ja elukohta, rahvust, haridust ning tööd. Sugupuud hõlmavad küsimused on seotud vanemate, vanavanemate, laste ning õdede ja vendadega. Tervisekäitumise küsimustiku osa sisaldab andmeid alkoholi ja suitsetamise, füüsilise aktiivsuse, terviseenese hinnangu, toitumise ja une kohta. Põetud haiguste küsimuste plokk hõlmab endas rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni (RHK-10) diagnoose, ravi ning eraldi on psühhiaatria-, diabeedi- ja südamehaiguste küsimused. Objektiivsete andmete korral mõõdetakse pikkus, kaal, vöö- ja puusaümbermõõt, vererõhk ning pulss, lisaks hinnatakse ka käelisust (64).

3. EESMÄRGID

Uurimistöö üldeesmärgiks oli kirjeldada kliiniliselt oluliste autoantikehade esinemist ning tähendust autoimmuun- ja teiste immunoloogiliste haigusteta täiskasvanud geenidoonorite valimis, kasutades TÜ Eesti Geenivaramu materjali.

Magistritöö alaeesmärkideks olid:

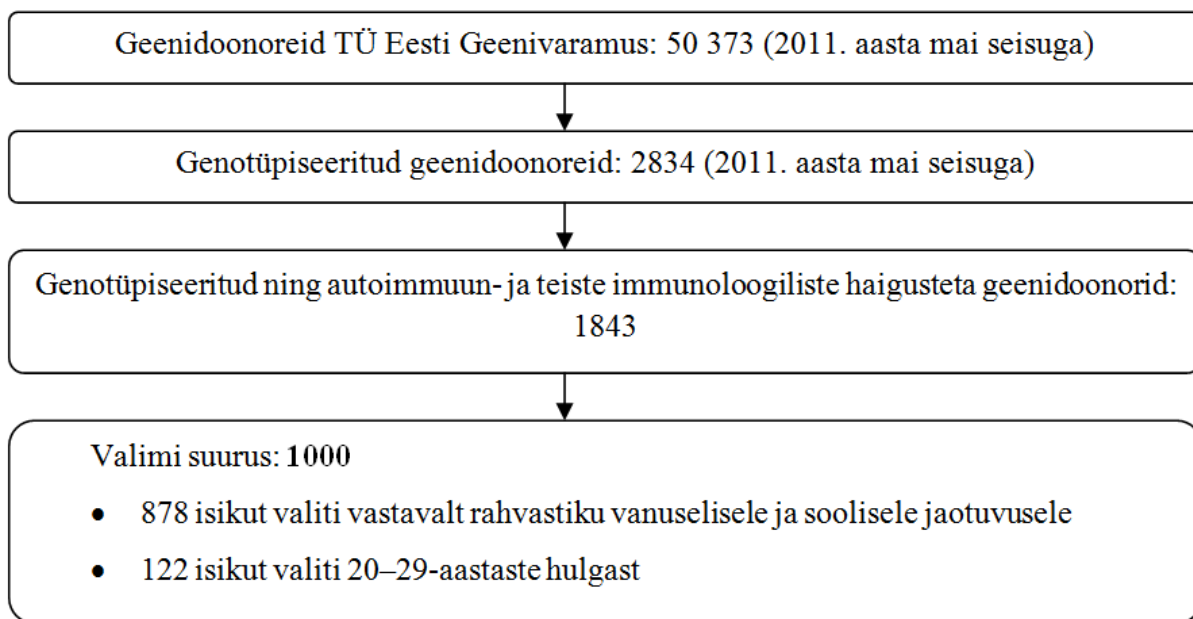
- 1) Leida levimusmäärad kilpnäärme peroksidaasi (anti-TPO), koe transglutaminaasi (anti-tTG), tsitrullineeritud peptiidide (anti-CCP), sidekoehaigustega assotsieeruvate rakutuuma antigeenide (CTD test) ja glutaamhappe dekarboksülaasi (anti-GAD₆₅) vastastele autoantikehadele
- 2) Analüüsida seoseid autoantikeha testi positiivsete tulemuste ja uuritavate fenotüübi andmete (sotsiaaldemograafiliste tunnuste, kehamassiindeksi, suitsetamise, alkoholi tarvitamise, vanematel esinevate haiguste, ravimite kasutamise ja naiste reproduktiivtervise) vahel
- 3) Välja selgitada autoantikehade koosesinemisega seotud fenotüübilised iseärasused

4. MATERJAL JA METOODIKA

Antud magistritöö on läbilõikeline uuring. Valimisse kaasatud geenidoonorite fenotüübi andmed ning vereplasma pärinevad EGV-st. Autoantikehade määramine toimus TÜ bio- ja siirdemeditiini instituudi immunoloogia õppetoolis magistrandi poolt. ELISA meetodiga analüüsitud anti-GAD₆₅ IgG määrati immunoloogia õppetooli töötaja Kaja Metsküla (MD) poolt. Autoantikehade määramine on üks osa uuringust „Tervete isikute referentsgrupi moodustamine autoimmuunsuse molekulaarsete ja geneetiliste markerite uurimiseks“. Uuring valmib koostöös TÜ bio- ja siirdemeditiini instituudi immunoloogia õppetooli, EGV ja Reproduktiivmeditsiini Tehnoloogia Arenduskeskusega. Uuring viidi läbi 2011. aasta novembrist kuni 2013. aasta jaanuarini. Uuringu läbiviimiseks kehtib 22. novembril 2010 antud TÜ inimuuringute eetika komitee luba 198T–22.

4.1. Valim

Uuringu üldkogumi moodustasid kõik geenidoonorid, kes olid hakanud geenidoonoriks aastatel 2002–2010. 2011. aasta mai seisuga oli EGV andmebaasis 50 373 geenidoonorit. Esimeseks valimi moodustamise kriteeriumiks oli see, et geenidoonor pidi olema genotüpiseeritud. Selle nõude täitis 2834 isikut. Genotüpiseeritud geenidoonorite järgmiseks kriteeriumiks oli autoimmuun- ja teised immunoloogilise kuluga haiguste puudumine e terved täiskasvanud isikud (Lisa 1). Vastavate haiguste puudumise ja genotüpiseerimise kriteeriumit täitis 1843 geenidoonorit, kellest taheti välja valida 1000 isikut vastavalt rahvastiku vanuselisele ja soolisele jaotuvusele. Rahvastikupüramiidi alusel teostatud valimi moodustamise tulemusena saadi 878 juhuslikult valitud geenidoonorit, kusjuures vanemad vanusgrupid jäid alakaetuks. Puuduvad 122 geenidoonorit valiti samuti ülejäänud 1843 geenidoonori seast kuid ainult 20–29-aastaste hulgast. Antud valiku põhjuseks oli vajalike isikute hulga olemasolu. Saadi 1000-st geenidoonorist koosnev valim (Joonis 3). Autoantikehade määramiseks kasutati uuritavatelt geenidoonoritelt võetud EDTA vereplasmat.



Joonis 3. Valimi moodustamine TÜ Eesti Geenivaramu poolt. Mai 2011. aasta.

4.2. Töös kasutatud fenotüübi andmed

Töös kasutati EGV-st saadud 1000 valimisse kaasatud geenidoonori kodeeritud andmeid. Antud magistritöös kasutati neist sotsiaaldemograafilisi, kehamassiindeksi, suitsetamisharjumuste ja alkoholi tarbimise, vanematel esinevate haiguste, ravimite ja naiste reproduktiivtervise andmeid.

4.2.1. Sotsiaaldemograafilised tunnused ja kehamassiindeks

Valimis olevad geenidoonorid grupeeriti geenidoonoriks hakkamise **vanuse** järgi 18–29-, 30–39-, 40–49-, 50–59-, 60–69- ja ≥ 70 -aastasteks. **Rahvuse** alusel jagati uuritavad kaheks: eestlane ja mitte-eestlane. **Sünnikoht** oli jagatud kaheks: maa ja linn. **Tegevuse** alusel jagati uuritavad nelja gruppi: 1) töötab, 2) vanadus- ja töövõimetuspensionär, 3) (üli-) õpilane ja ajateenija, 4) töötu ja kodune. Vanaduspensionärideks määrati isikud, kes olid 63-aastased ja vanemad, juhul kui tegevust näitav andmeväli oli tühi ning nad ei töötanud. **Kehamassiindeksi** alusel jagati valimisse kuuluvad geenidoonorid nelja gruppi: 1) $< 18,5$ e alakaalulised, 2) 18,5–24,9 e normaalkaalulised, 3) 25,0–29,9 e ülekaalulised, 4) $\geq 30,0$ e rasvunud.

4.2.2. Suitsetamine ja alkoholi tarvitamine

Suitsetamise staatus oli andmete saamisel jagatud kolmeks: 1) praegune, 2) endine, 3) mitte kunagi suitsetanud. Endisteks suitsetajateks loeti need geenidonorid, kes polnud viimase 12 kuu jooksul suitsetanud. Sarnaselt oli andmestikus jagatud kolme gruppi **alkoholi tarvitamise staatus**: 1) tarvitaja, 2) endine tarvitaja, 3) mitte kunagi tarvitanud.

4.2.3. Vanematel esinevad haigused

Ema ja isa haigused jagati jah/ei vormi vastavalt haiguse olemasolule. Järgnevas loetelus on toodud vanematel esinenud haiguste nimed ja sulgudes RHK-10 koodid, mis kokku võeti:

- B12-vitamiinvaegusaneemia (D51),
- türeotoksikoos (hüpertüreos) (E05, E05.9),
- türeoidiit (E06),
- insuliinisõltuv suhkurtõbi (E10, E10.7),
- neerupealiste muud haigusseisundid (E27),
- multiipel- e hulgiskleroos (G35),
- unehäired (G47, G47.3, G47.9),
- vasomotoorne ja allergiline riniit (J30, J30.0, J30.1, J30.3, J30.4),
- astma (J45, J45.0, J45.9),
- atoopiline dermatiit (L20, L20.8, L20.9),
- allergiline kontaktdermatiit e nahapõletik (L23, L23.9),
- psoriaas e soomussammaspool (L40, L40.9),
- urtikaaria e nõgeslööve (L50),
- vitiliigo e laikpigmentsus (L80),
- artropaatiad (M00–M25),
- seropositiivne reumatoidartriit (M05, M05.9),
- muud reumatoidartriidid (M06, M06.0, M06.4, M06.8, M06.9),
- süsteemne skleroos (M34),
- süsteemsed sidekoe haigusseisundid mujal klassifitseeritud haiguste korral (M35),
- anküloseeriv e liigesejäikuslik lülipõletik e spondüliit (M45).

Valimis olevatel geenidoonoritel analüüsiti **emal ja isal vähemalt ühe haiguse esinemist** jah/ei vormis, kus „jah“ moodustasid need uuritavad, kelle vanematel esines vähemalt üks neist eelnevas loetelus toodud haigustest.

4.2.4. Ravimite kasutamine

Kahe viimase kuu jooksul regulaarselt tarvitatud ravimite toimeained grupeeriti vastavalt anatoomilis-terapeutilis-keemilise klassifikatsiooni koodi (ATC koodi) esimese e anatoomilise tasandi järgi vastavalt kasutajaks ja mittekasutajaks. Anatoomiline tasand sisaldab järgnevaid ravimite gruppe:

- seedekulga ja ainevahetuse ravimid (A),
- vere ja vereloomeorganite ravimid (B),
- kardiovaskulaarsüsteemi ravimid (C),
- dermatoloogilised ravimid (D),
- urogenitaalsüsteemi ravimid ja suguhormoonid (G),
- süsteemsed hormoonpreparaadid v.a suguhormoonid (H),
- infektsioonivastased ravimid süsteemseks kasutamiseks (J),
- kasvajatevastased ja immunomoduleerivad ained (L),
- skeleti- ja lihassüsteemi ravimid (M),
- kesknärvisüsteemi ravimid (N),
- hingamissüsteemi ravimid (R),
- meeleorganite ravimid (S),
- varia (V).

Ravimitest põhjustatud luupusega seotud erinevate riskitasemetega ravimite toimeainete alusel moodustati nn „ohtlike ravimite“ nimekiri (Tabel 2). Suur osa selles nimekirjas olevatest ravimite toimeainetest tarvitatakse pikaajaliselt. See, kui valimis olev geenidoonor oli tarvitanud kahe viimase kuu jooksul selles nimekirjas olevat vähemalt ühte ravimit, määrati ta ohtliku ravimi kasutajaks.

4.2.5. Naiste reproduktiivtervise andmed

Informatsioon naise **elussündide**, **iseeneslike** ja **tehislike abortide** kohta grupeeriti kaheks: 1) 0, 2) vähemalt ühe elusa lapse sünnitanud, teinud aborti või toimunud iseeneslik abort. Nulli moodustasid elussündide puhul naised, kes pole olnud rasedad ja kes pole elusat last sünnitanud. Naise **vanus esimesel menstruatsioonil** grupeeriti järgnevalt: 1) 12 ja nooremad, 2) 13-, 3) 14-aastased, 4) 15 ja vanemad. Informatsioon uuritavate naiste **menstruatsioonide esinemise** kohta geenidoonoriks saamise hetkel oli määratud andmete saamisel jah/ei vormis, kus „jah“ moodustasid need naised, kellel toimusid menstruatsioonid ning „ei“ moodustasid need, kellel oli menopaus või muu põhjus, milleks võis olla rasedus, rinnaga toitmise, rasestumisvastased vahendid, günekoloogiline operatsioon või ravimid. Jah/ei vormis oli geenidoonoritelt küsitud ka **hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise** kohta elu jooksul. **Hormoonravimite kasutamine menopausi** tõttu oli määratud andmete saamisel jah/ei vormis.

4.3. Autoantikehade määramine

4.3.1. Anti-TPO IgG määramine FEIA meetodiga

Anti-TPO IgG määrati kõigil 1000-l geenidoonoril. Anti-TPO IgG määramiseks kasutati täisautomaatset *ImmunoCap 100* instrumenti ja *ImmunoCap* süsteemi (*Phadia*). *ImmunoCap 100* kasutab FEIA meetodit, millega saab määrata kvantitatiivselt autoantikehi (20). Antud meetodi valiku põhjuseks on täisautomaatne süsteem, mis sobib suuremahuliste uuringute läbiviimiseks.

FEIA meetodi üldine tööpõhimõte on järgmine: tahkele pinnale on kinnitatud uuritavad antigeenid, mis seonduvad spetsiifiliselt patsiendi proovis olevate antikehadega. Seondumata antikehad pestakse välja ning seejärel lisatakse ensüümiga märgistatud antikehad, mis moodustavad kompleksi. Pärast inkubatsiooni pestakse ensüümiga märgistatud seondumata antikehad välja ja seondunud kompleksi inkubeeritakse reagendiga, mis sisaldab fluorestseeruvaid osakesi. Järgnevalt peatatakse reaktsioon ja mõõdetakse reaktsiooni fluorestsentsi. Mida kõrgem on fluorestsents, seda rohkem on proovis spetsiifilisi antikehi (65).

Protokoll: enne instrumendi tööprotsessi käivitamist tuli proovikarussellile laadida proovi katsutid vaheldumisi peale tühjade 5 ml katsutitega. Seejärel laeti protsessikambrisse

kilpnäärme peroksidaasi antigeeniga kaetud üksikud kannud. Instrumendi tööprotsessi käigus lahjendati vereplasma 1:100. 40 µl plasma lahjendust pipeteeriti eelnevalt pestud üksikutesse kannudesse, mis sisaldasid tselluloosi külge fikseeritud kilpnäärme peroksidaasi antigeeni. Pärast 30-minutilist inkubatsiooni pesti seondumata antikehad välja pesulahusega. Kannudesse lisati 50 µl ensüümiga (β-galaktosidaasiga) märgistatud hiire monoklonaalsed IgG antikehad. Pärast 24-minutilist inkubatsiooni korrati pesu ja lisati 50 µl β-D-galaktosiidi sisaldavat lahust ning inkubeeriti 9 min. Reaktsioon peatati 600 µl stopplahusega ja mõõdeti reaktsioonisegu fluorestsents. Instrument võrdles proovide reaktsiooni kalibratsiooni kurvi omaga ja saadi kontsentratsioonid. Testsüsteem arvutas automaatselt välja kontsentratsioonid IU/ml vastavalt kannude *lot* numbri spetsiifilisele konversioonifaktorile. Väärtused ≤ 100 IU/ml määrati vastavalt tootja soovitudele negatiivseteks ja > 100 IU/ml positiivseteks. Testi tundlikkus on > 95% ja spetsiifilisus samuti > 95% (66).

4.3.2. CTD testide ja CTD lisatestide (IgG) tegemine ning anti-tTG IgA, anti-tTG IgG ja anti-CCP IgG määramine FEIA meetodiga

Anti-tTG IgA ja IgG, anti-CCP IgG ning CTD test (IgG) viidi läbi kõigil 1000-l valimis oleval geenidonoril. CTD testiga (IgG) positiivsed ja halli tsooni jäävad vereplasmad tehti üle CTD lisatestidega (IgG). Anti-tTG IgA ja IgG, -CCP IgG ning CTD testi (IgG) ja CTD lisatesti (IgG) määramiseks kasutati täisautomaatset *ImmunoCap 100* instrumenti ja *EliA* süsteemi (*Phadia*). *EliA* süsteem kasutab FEIA meetodit. CTD test (IgG) on skriiningtest, mille üksikud kannud on kaetud seitsmeteistkümne erineva tuumaantigeeniga vastavate autoantikehade määramiseks. CTD testi (IgG) spetsiifika täpsustamiseks kasutati kaheksat CTD lisatesti (anti-dsDNA IgG, anti-SS-A/Ro IgG, anti-SS-B/La IgG, anti-CENP IgG, anti-Jo-1 IgG, anti-Scl-70 IgG, anti-Sm IgG ja anti-U1RNP IgG). Täisautomaatne *ImmunoCap 100* sai valitud seetõttu, et täisautomaatne instrument sobib suuremahuliste uuringute läbiviimiseks.

Enne instrumendi tööprotsessi käivitamist tuli proovikarussell ja protsessikamber laadida samamoodi nagu eelnevalt kirjeldatud *ImmunoCap* süsteemi puhul. Protsessikambris laeti vastava antigeeniga kaetud üksikud kannud (Lisa 2). Tööprotsessi käigus lahjendati instrumendi poolt vereplasmad 1:100, v.a CTD test (lahjendus 1:10). Seejärel pipeteeriti 90 µl plasma lahjendust protsessikambris olevatesse kannudesse. Pärast 30-minutilist inkubatsiooni pesti seondumata antikehad maha pesulahusega. Kannudesse lisati 90 µl ensüümiga (β-galaktosidaas) märgistatud hiire monoklonaalsed IgA või IgG antikehad.

Pärast 28-minutilist inkubatsiooni korralti pesu. Kannudesse pipeteeriti 90 µl β-D-galaktosiidi sisaldavat lahust ning inkubeeriti 28 min. Reaktsioon peatati 200 µl stopplahusega ja mõõdeti reaktsioonisegu fluorestsentsi. Proovide reaktsiooni võrreldi kalibratsiooni kurvi omaga ja saadi kontsentratsioonid. Vastavalt kannude *lot* numbri spetsiifilisele konversioonifaktorile arvutas testsüsteem välja kontsentratsioonid U/ml, IU/ml või *ratio*. Kõikide testide ühikud, tootjapoolse otsuse tegemise kriteeriumid ja mõõtevahemikud on toodud lisa 2. CTD testi (IgG) hall tsoon jäi vahemikku 0,7–1,0 *ratio*'t.

Anti-tTG IgA testi tulemused, mis olid alla määramispiiri („*low ru*“) määratleti IgA defitsiidi võimaliku näitajana. Testide tundlikkused ja spetsiifilisused on vastavalt anti-tTG IgA testil 92% ja 100% (20), anti-tTG IgG testil sarnanevad IgA omadega, anti-CCP IgG testil vastavalt 87,8% ja 96,9% (66) ning CTD testil (IgG) vastavalt 61,3% ja 89,8% (67).

4.3.3. Anti-GAD₆₅ IgG määramine ELISA meetodiga

Anti-GAD₆₅ IgG määrati ELISA meetodiga kasutades *RSR Limited* firma analüüsi komplekti. Antud meetodit ja firma analüüsi komplekti kasutati ka diabeedi antikehade standardiseerimise programmis (DASP), mistõttu otsustati just seda kasutada. Antud uuringu algetapil määrati anti-GAD₆₅ IgG ELISA meetodiga vastavalt firma väljastatud protokollile. 216 geenidoonori plasma analüüsimisel (99 meest ja 117 naist) osutus testitulemus positiivseks 46-l isikul (21,3%). Saadud tulemus oli ebaloogiline nii immunoloogia õppetooli varasema uuringu (47), kui teiste autorite tulemustega võrreldes (48, 49). Konsultatsioonil dr C. Törn'iga (DASP grupist) ilmnas, et nimetatud testis saab plasmat kasutada vaid peale selle töötlemist kaltsiumiga (Ca). Seetõttu määrati GAD₆₅ vastased IgG autoantikehad kõigil 1000-l geenidoonoril Ca-ga töödeldud plasmast.

ELISA üldine tööpõhimõte on järgmine: proovis olevad autoantikehad seonduvad tahkele pinnale kinnitatud antigeeniga. Seondumata antikehad pestakse välja ja lisatakse ensüümiga märgistatud antikehad, mis moodustavad kompleksi. Ensüümiga märgistatud seondumata antikehad pestakse välja pärast inkubatsiooni. Seondunud kompleksi inkubeeritakse substraadiga, mille tulemusena tekib reaktsioonis värvi muutus. Reaktsioon peatatakse ja mõõdetakse reaktsiooni intensiivsust. Mida intensiivsem on värv, seda rohkem on proovis spetsiifilisi antikehi (68).

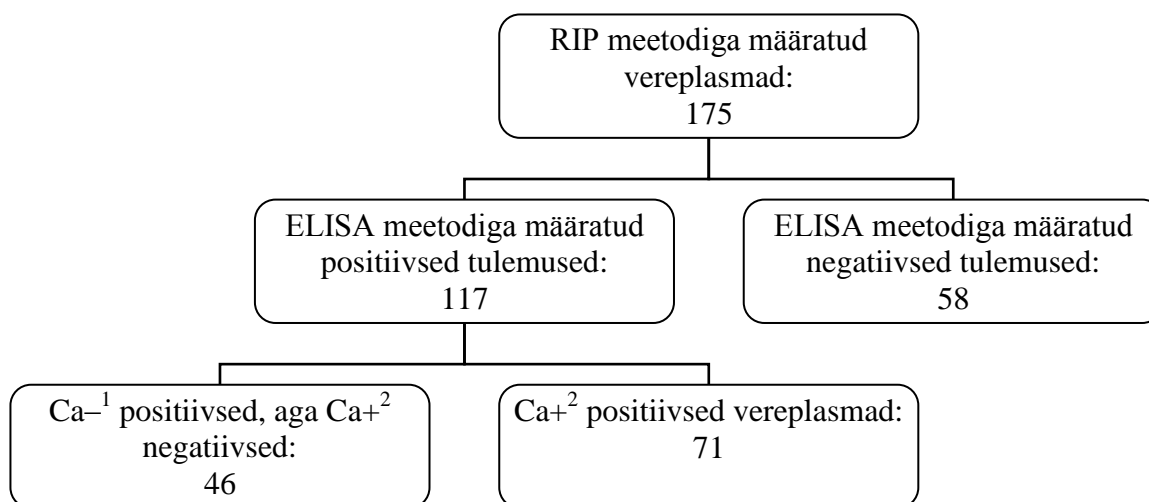
Protokoll: anti-GAD₆₅ IgG määramisel töödeldi EDTA vereplasmast esmalt Ca-ga (69). Ca-i lisamiseks eraldati vajaminev kogus plasmat uude mikrokatsutisse. Vereplasmale lisati 1µl 1M CaCl₂ ning jäeti üleööks +4 °C juurde seisma (69). Järgmisel päeval tsentrifuugiti

(*Centrifuge 5417C, Eppendorf*) proove (10 000 rpm) 5 min (69). ELISA test teostati vastavalt tootja väljastatud instruksioonidele.

GAD₆₅ antigeeniga kaetud mikrotiiterplaadi kannudesse pipeteeriti 25 µl vereplasmad, kalibraatoreid, negatiivset ja positiivset kontrollseerumit. Plaat kaeti kilekleepsuga ning inkubeeriti toatemperatuuril raputajal *Titramax 100 (Heidolph Instruments GmbH & Co. KG)* (500 rpm) 1 tund. Pärast inkubatsiooni pesti ELISA plaadi iga kann kolm korda 400 µl pesulahusega, kasutades selleks *Well Wash 4 Mk2 (Labsystems Oy)* ELISA plaadi pesijat. Seejärel pipeteeriti 100 µl GAD₆₅-biotiini lahus igasse kannu, plaat kaeti kilekleepsuga ja inkubeeriti toatemperatuuril raputajal (500 rpm) 1 tund. Inkubatsiooniaja lõppedes korrati mikrotiiterplaadi kannude pesemist pesulahusega. Järgnevalt pipeteeriti igasse kannu 100 µl 1:20 lahjendatud streptavidiini-peroksidaasi lahust. Plaat kaeti kilekleepsuga ja inkubeeriti toatemperatuuril 20 min raputajal (500 rpm). Pärast inkubatsiooni pesti plaati samamoodi nagu eelnevalt mainitud. Kannudesse lisati 100 µl peroksidaasi substraati ning inkubeeriti toatemperatuuril pimedas 20 min. Seejärel pipeteeriti igasse kannu 100 µl stopplahust ja tulemused loeti *Multiskan MCC/340-1 (Labsystems Oy)*. Mõõdeti reaktsiooni segu värvuse intensiivsust (450 nm ja 405 nm juures) ning tulemused arvutati vastavalt kalibratsiooni kurvile (70). Testi mõõtmisvahemik jäi 5–2000 U/ml vahele (70). Väärtused < 5 U/ml olid vastavalt tootja poolsele soovitusel negatiivsed ja ≥ 5 U/ml olid positiivsed (70). Firma lubatud testi tundlikkus seerumiga on 92% ja spetsiifilisus 98% (70).

4.3.4. Anti-GAD₆₅ IgG määramine RIP meetodiga

ELISA meetodil anti-GAD₆₅ IgG testi positiivse tulemusega vereplasmad testiti üle radioimmunopretsipitatsiooni (RIP) meetodiga. RIP on klassikaliseks anti-GAD₆₅ IgG määramise meetodiks ning sageli peetakse GAD₆₅ RIP meetodit ka diabeedi suhtes spetsiifilisemaks. Kokku analüüsiti RIP meetodiga 175 vereplasmad, mille moodustasid 117 ELISA meetodiga määratud positiivset proovi ja juhuslikult valitud 58 negatiivset proovi. 117-st proovist 71 olid ka Ca-töötluste järgselt ELISA testiga positiivsed (Joonis 4).



Joonis 4. Uuringus osalevate geenidoonorite vereplasmade valimine radioimmuno- pretsipitatsioon (RIP) meetodiga glutaamhappe dekarboksülaasi vastaste autoantikehade (anti- GAD₆₅) määramiseks. Vereplasma TÜ Eesti Geenivaramust, 2002–2010. (¹ kaltsiumiga töötlemata vereplasma, ² kaltsiumiga töödeldud vereplasma)

Meetodi põhimõte: RIP meetodi korral seonduvad proovis olevad antikehad radio- aktiivselt märgistatud antigeeniga. Antikeha-antigeen kompleks sadestatakse proteiin A või G sefaroosiga (PAS või PGS). Seondumata antigeen pestakse välja ning autoantikeha kompleksiga seondunud PGS-ile lisatakse stsintillatsiooni vedelik. Seondunud kompleksi aktiivsust mõõdetakse vedelik stsintillatsiooni loenduriga (71).

Protokoll: RIP-i antigeenide valmistamisel kasutati kahte erinevat GAD₆₅ valgu geeni sisaldavat plasmidi tähistusega: pEx9 ja IASP. pEx9 ja IASP kodeerivad mõlemad täispikka valku, kuid IASP kodeerib ühte aminohappelist mutatsiooni. Antigeenid valmistati plasmiidide abil *in vitro* transkriptsiooni ja translatsiooni teel kasutades selleks (SP6 RNA polümeraasiga) *TNT Quick Coupled Transcription/ Translation Systems*'i *Quick Master Mix*'i (Promega) ja ³⁵S-metioniini (72, 73). Reaktsiooni segu inkubeeriti kuumaplokil *dri-block DB-2D* (Techne) 30 °C juures 90 min ja seondumata ³⁵S-metioniin eemaldati sünteesitud antigeenist *Illustra NAP-5 Columns* (GE Healthcare Life Sciences) geelfiltratsiooniga (72, 73).

Antikehade määramiseks pipeteeriti 96-kannulisele ümarapõhjalisele (sügava kannu- lisele) mikrotiiterplaadile igat proovi kõrvuti asetsevatesse kannudesse 2 µl (sh positiivset ja negatiivset kontrollseerumit ning standardit). Igasse kannu lisati 50 µl-s jääkülmas TBST puhvril (50 mM Tris; 150 mM NaCl pH 7,4; 0,1% Tween 20) 20 000 cpm ³⁵S-metioniiniga märgistatud GAD₆₅ antigeeni sisaldavat lahust. Plaat kaeti kilekleepsuga ja inkubeeriti raputajal *Titramax 101* (Heidolph Instruments GmbH & Co. KG) (250 rpm) üleöö 4 °C juures. Järgmisel päeval valmistati ette PGS (GE Healthcare BioSciences AB). Selleks tuli PGS-i

eelnevalt kaks korda pesta etanoolist kasutades selleks TBST puhvrit. Segu tsentrifuugiti (*K₂R, Centurion Scientific Ltd*) 1500 rpm-i juures 5 min ning seejärel aspireeriti vedelik pealt ära. Iga proovi kohta valmistati 5 µl PGS ja 45 µl TBST puhvrist suspensioon. Igasse kannu pipeteeriti 50 µl PGS suspensiooni, plaat kaeti kilekleepsuga ja inkubeeriti tund aega raputajal (1000 rpm) 4 °C juures. Pärast inkubatsiooni pesti plaadi igat kannu 750 µl TBST puhvriga. Seejärel tsentrifuugiti (2000 rpm) 3 min 4 °C juures PGS põhja ja aspireeriti vaakumiga puhver pealt ära. Pesu korrati neli korda. Kannude põhja jäänud PGS suspensioon (~ 100 µl) kanti üle 96-kannulisele *MicroBeta* plaadile (*PerkinElmer*) ja lisati 100 µl stsintillatsiooni vedelikku (*OptiPhase Supermix, PerkinElmer*). Plaati kaeti kilekleepsuga ja inkubeeriti raputajal (700 rpm) 30 min. Seejärel mõõdeti tulemused stsintillatsiooni loenduriga *1450 MicroBeta TriLux LSC & Luminescence Counter (PerkinElmer)*. Mõõtmistulemuste põhjal arvutati antikehade tase RU keskmistest valemiga:

$$RU = \frac{\text{cpm uuritav proov} - \text{cpm negatiivne kontroll}}{\text{cpm positiivne kontroll} - \text{cpm negatiivne kontroll}} * 100$$

kus cpm – loenduste arv minutis, negatiivne kontroll – terve inimese seerum, milles puuduvad autoantikehad, positiivne kontroll – positiivsete autoantikehadega inimese seerum. pEx9 puhul loeti tulemused < 24 suhtelist ühikut (RU) negatiivseteks ja ≥ 24 RU positiivseteks. IASP puhul loeti < 10 RU negatiivsed ja ≥ 10 RU positiivsed tulemused. Testi tundlikkuseks on pEx9-ga saadud 84% ja spetsiifilisuseks 94% (74).

4.4. Statistiline analüüs

Magistritöös arvutati välja autoantikehade levimusmäärad. Kuna andmestikus oli palju tunnuseid, siis leiti autoantikehade esinemisega seoses olevad tunnused kogu valmis Fisheri täpse testi või χ^2 testi abil (Lisa 3). Enamesinenud autoantikehade (anti-TPO IgG, anti-GAD₆₅ IgG ja CTD test IgG) puhul meestel-naistel eraldi statistiliselt oluliseks osutunud seosed on esitatud logistilise regressiooni abil leitud šansisuhete (OR) ja 95% usaldusintervallide (95% CI) abil. Esimeses valikus võeti usaldusnivooks 0,1, lõplike mudelite puhul 0,05. Leitud seosed kohandati mitmemõõtmelise logistilise regressiooni abil kõikide oluliseks tulnud fenotüübi andmetele ja vanusele. Tabelites esitatud šansisuhe 1 viitab vastava tunnuse korral võrdlusaluseks olevale rühmale.

Autoantikehade koosesinemise analüüsimisel kasutati vaid neid autoantikehade andmeid, mis olid olemas 1000-l valimis oleval geenidoonoril e anti-TPO IgG, -CCP IgG, -tTG IgA, -tTG IgG ja -GAD₆₅ IgG ning CTD test (IgG). Seosed leiti eelpool kirjeldatud viisil.

Andmeid analüüsiti statistikapaketiga STATA 12.0.

5. TULEMUSED

5.1. Fenotüübi andmete jaotus valimis

Uuringus kasutati 1000 geenidoonori andmeid. Uuritavad olid vanuses 18–86 aastat, kellest 49,3% olid mehed ja 50,7% naised. Valimi sotsiaaldemograafilisi tegureid ning kehamassiindeksit on iseloomustatud tabelis 4. Valimis olevate geenidoonorite keskmine vanus oli naistel 39,9 ja meestel 39,8 aastat (kogu valimi keskmine 39,9). Uuritavate keskmine kehamassiindeks oli 25,5, meestel 25,9 ja naistel 25,3. Suurem osa valimis olevatest geenidoonoritest olid eestlased (95,6%) ja rääkisid eesti keelt (95,4%). Valimisse kaasatud geenidoonorite hulgas oli rohkem linnas sündinud isikuid (61,4%) ja rohkem kui pooled isikud töötasid (65,2%) (Tabel 4).

Tabel 4. Valimisse kaasatud geenidoonorite sotsiaaldemograafiliste tunnuste jagunemine kogu valimis ja sooliselt. Esitatud on arv (n) ja protsent (%). TÜ Eesti Geenivaramus 2002–2010 kogutud andmed

Tunnused	Mehed		Naised		Kokku	
	n	%	n	%	n	%
Kokku	493	49,3 ¹	507	50,7 ¹	1000	100 ¹
Vanus (aastates)						
18–29	185	37,6	180	35,4	365	36,5
30–39	83	16,8	85	16,8	168	16,8
40–49	79	16,0	87	17,2	166	16,6
50–59	72	14,6	87	17,2	159	15,9
60–69	47	9,5	48	9,5	95	9,5
≥ 70	27	5,5	20	3,9	47	4,7
Kehamassiindeks						
alakaal (< 18,5)	8	1,6	17	3,4	25	2,5
normaalkaal (18,5–24,9)	221	44,9	272	53,6	493	49,3
ülekaal (25,0–29,9)	188	38,1	131	25,8	319	31,9
rasvumine (≥ 30)	76	15,4	86	17,0	162	16,2
andmed puuduvad	0	0,0	1	0,2	1	0,1
Rahvus						
eestlane	475	96,4	483	95,3	958	95,8
muu	18	3,6	21	4,1	39	3,9
andmed puuduvad	0	0,0	3	0,6	3	0,3
Sünnikoht						
maa	177	35,9	176	34,7	353	35,3
linn	303	61,5	311	61,4	614	61,4
andmed puuduvad	13	2,6	20	3,9	33	3,3
Tegevus						
töötav	321	65,1	331	65,2	652	65,2
vanadus- ja töövõimetus- pensionär	65	13,2	50	9,9	115	11,5
(üli-) õpilane, ajateenija	56	11,3	46	9,1	102	10,2
kodune, töötu	19	3,9	30	5,9	49	4,9
andmed puuduvad	32	6,5	50	9,9	82	8,2

¹ reaprotsent

Tabelis 5 on kirjeldatud valimis olevate geenidoonorite suitsetamise ja alkoholi tarvitamise andmeid. Mitte kunagi suitsetanud uuritavaid oli veidi rohkem kui pooled (54,7%) ja mittesuitsetavaid naisi oli 15% rohkem kui mehi. Alkoholi ei tarvitanud 10,9% kogu uuritavate grupist ning naiste hulgas oli 7,1% rohkem alkoholi mittetarvitajaid kui meeste hulgas (Tabel 5).

Tabel 5. Valimisse kaasatud geenidoonorite suitsetamise ja alkoholi tarvitamise tunnuste jaotus kogu valimis ja sooliselt. Esitatud on arv (n) ja protsent (%). TÜ Eesti Geenivaramus 2002–2010 kogutud andmed

Tunnused	Mehed		Naised		Kokku	
	n	%	n	%	n	%
Kokku	493	49,3 ¹	507	50,7 ¹	1000	100 ¹
Suitsetamise staatus						
praegune	172	34,9	141	27,8	313	31,3
endine	89	18,1	50	9,9	139	13,9
mitte kunagi	232	47,0	315	62,1	547	54,7
andmed puuduvad	0	0,0	1	0,2	1	0,1
Alkoholi tarvitamise staatus						
tarvitaja	427	86,6	388	76,5	815	81,5
endine tarvitaja	19	3,9	39	7,7	58	5,8
mitte kunagi	36	7,3	73	14,4	109	10,9
andmed puuduvad	11	2,2	7	1,4	18	1,8

¹ reaprotsent

Valimis olevate geenidoonorite vanematel esinenud haigused on kirjeldatud tabelites 6A ja 6B. Valimis olevate geenidoonorite emadel esines 14,0% vähemalt üks neist tabelis 6A toodud haigustest. Valimis olevate geenidoonorite emadel esines kõige rohkem muid (seronegatiivne, polüartropaatia ja täpsustamata) reumatoidartriite (4,2%), millele järgnes astma (3,9%) (Tabel 6A). Valimis olevate geenidoonorite isadel esines 10,1% vähemalt üks neist tabelis 6B toodud haigustest. Uuritavate geenidoonorite isadel esines enim astmat (3,5%), millele järgnesid muud (seronegatiivne, polüartropaatia ja täpsustamata) reumatoidartriidid (2,2%) (Tabel 6B).

Tabel 6A. Valimisse kaasatud geenidoonorite emadel olevate haiguste jaotus kogu valimis ja sooliselt. Esitatud on arv (n) ja protsent (%). TÕ Eesti Geenivaramus 2002–2010 kogutud andmed

Tunnused	Mehed		Naised		Kokku	
	n	%	n	%	n	%
Enam haigused						
Türeoidiit (E06 ¹)	3	0,6	1	0,2	4	0,4
Insuliinisõltuv suhkurtõbi (E10 ¹)	5	1,0	10	2,0	15	1,5
Neerupealiste muud haigusseisundid (E27 ¹)	1	0,2	0	0,0	1	0,1
Multiipel- e hulgiskleroos (G35 ¹)	0	0,0	3	0,6	3	0,3
Unehäired (G47 ¹)	0	0,0	1	0,2	1	0,1
Vasomotoorne ja allergiline riniit (J30 ¹)	6	1,2	14	2,8	20	2,0
Astma (J45 ¹)	18	3,7	21	4,1	39	3,9
Atoopiline dermatiit (L20 ¹)	1	0,2	3	0,6	4	0,4
Allergiline kontaktdermatiit e naha-põletik (L23 ¹)	7	1,4	4	0,8	11	1,1
Psoriaas e soomussammaspool (L40 ¹)	8	1,6	7	1,4	15	1,5
Urtikaaria e nõgeslööve (L50 ¹)	0	0,0	2	0,4	2	0,2
Vitiliigo e laikpigmentsus (L80 ¹)	0	0,0	1	0,2	1	0,1
Artropaatiad (M00–M25 ¹)	0	0,0	2	0,4	2	0,2
Seroposiitivne reumatoidartriit (M05 ¹)	1	0,2	2	0,4	3	0,3
Muud reumatoidartriidid (M06 ¹)	16	3,3	26	5,1	42	4,2
Süsteemne skleroos (M34 ¹)	1	0,2	0	0,0	1	0,1
Emal on vähemalt üks neist haigustest	56	11,4	84	16,6	140	14,0

¹ RHK-10 koodid

Tabel 6B. Valimisse kaasatud geenidoonorite isadel olevate haiguste jaotus kogu valimis ja sooliselt. Esitatud on arv (n) ja protsent (%). TÜ Eesti Geenivaramus 2002–2010 kogutud andmed

Tunnused	Mehed		Naised		Kokku	
	n	%	n	%	n	%
Isa haigused						
B12-vitamiinvaegusaneemia (D51 ¹)	1	0,2	0	0,0	1	0,1
Türeotoksikoos (hüpertüreoos) (E05 ¹)	2	0,4	4	0,8	6	0,6
Insuliinisõltuv suhkurtõbi (E10 ¹)	5	1,0	8	1,6	13	1,3
Multiipel- e hulgiskleroos (G35 ¹)	1	0,2	1	0,2	2	0,2
Unehäired (G47 ¹)	2	0,4	1	0,2	3	0,3
Vasomotoorne ja allergiline riniit (J30 ¹)	5	1,0	6	1,2	11	1,1
Astma (J45 ¹)	14	2,8	21	4,1	35	3,5
Atoopiline dermatiit (L20 ¹)	1	0,2	0	0,0	1	0,1
Allergiline kontaktdermatiit e naha-põletik (L23 ¹)	3	0,6	0	0,0	3	0,3
Psoriaas e soomussammaspool (L40 ¹)	4	0,8	4	0,8	8	0,8
Seroposiitivne reumatoidartriit (M05 ¹)	0	0,0	2	0,4	2	0,2
Muud reumatoidartriidid (M06 ¹)	8	1,6	14	2,8	22	2,2
Süsteemne skleroos (M34 ¹)	1	0,2	0	0,0	1	0,1
Süsteemsed sidekoe haigusseisundid mujal klassifitseeritud haiguste korral (M35 ¹)	0	0,0	1	0,2	1	0,1
Anküloseeriv e liigesejäikuslik lüli-põletik e spondüliit (M45 ¹)	1	0,2	0	0,0	1	0,1
Isal on vähemalt üks neist haigustest	43	8,7	58	11,4	101	10,1

¹ RHK-10 koodid

Viimase kahe kuu jooksul regulaarselt tarvitatud ravimite ATC klassifikatsiooni koodi esimese tasandi ravimite grupe on kirjeldatud tabelis 7. Kõige rohkem tarvitasid valimisse kaasatud geenidoonorid kardiovaskulaarsüsteemi ravimeid (16,0%), millele järgnesid skeleti- ja lihassüsteemi toimivad ained (8,7%). „Ohtlike ravimite”, ehk ravimite toimeained, mis tekitavad ravimitest põhjustatud luupust, kasutajaid oli 13,4%. Ravimite toimeained, mis võivad tekitada ravimitest põhjustatud luupust ehk „ohtlike ravimite“ kasutajaid oli 13,4% (Tabel 7). Kõrge ja keskmise riskiga ravimeid ei olnud geenidoonorid kahe viimase kuu jooksul kasutanud.

Tabel 7. Valimisse kaasatud geenidonorite kahe viimase kuu jooksul regulaarselt tarvitatud ravimite jaotus kogu valimis ja sooliselt. Kasutatud on ATC klassifikatsiooni koodi esimest (anatomilise) tasandit. Esitatud on arv (n) ja protsent (%). TÜ Eesti Geenivaramus 2002–2010 kogutud andmed

Tunnused	Mehed		Naised		Kokku	
	n	%	n	%	n	%
Seedekulgl ja ainevahetuse ravimid (A)	15	3,0	19	3,8	34	3,4
Vere ja vereloomeorganite ravimid (B)	10	2,0	11	2,2	21	2,1
Kardiovaskulaarsüsteemi ravimid (C)	82	16,6	78	15,4	160	16,0
Dermatoloogilised ravimid (D)	3	0,6	11	2,2	14	1,4
Urogenitaalsüsteemi ravimid ja suguhormoonid (G)	6	1,2	7	1,4	13	1,3
Süsteemsed hormoonpreparaadid v.a suguhormoonid (H)	2	0,4	3	0,6	5	0,5
Infektsioonivastased ravimid süsteemseks kasutamiseks (J)	4	0,8	10	2,0	14	1,4
Kasvajatevastased ja immuno- moduleerivad ained (L)	1	0,2	2	0,4	3	0,3
Skeleti- ja lihassüsteemi ravimid (M)	43	8,7	44	8,7	87	8,7
Kesknärvisüsteemi ravimid (N)	42	8,5	41	8,1	83	8,3
Hingamissüsteemi ravimid (R)	14	2,8	12	2,4	26	2,6
Meeleorganite ravimid (S)	2	0,4	3	0,6	5	0,5
Varia (V)	1	0,2	1	0,2	2	0,2
Ohtlike ravimite¹ kasutajad	58	11,8	76	15,0	134	13,4

¹ Ravimite toimeained, mis võivad põhjustada ravimitest põhjustatud luupust (Tabel 2).

Naiste reproduktiivtervise andmeid on kirjeldatud tabelis 8. Elusa lapse oli sünnitanud 68,8% valimis olevatest naistest. Iseeneslikke aborte oli esinenud 15% naistest ja tehislikku aborti olid lasknud teha 38,7% naistest. Enim esines naistel menstruatsiooni algus 14-aastaselt (28,0%). Menstruatsiooni olemasolule oli 67,3% naistest vastanud jaatavalt ja 60,6% naistest oli kasutanud mingis eluetapis hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid. Hormoonravimeid oli menopausi tõttu pidanud kasutama 4,3% naistest (Tabel 8).

Tabel 8. Valimisse kaasatud naisgeenidoonorite reproduktiivtervise tunnuste jaotus. Esitatud on arv (n) ja protsent (%). TÜ Eesti Geenivaramus 2002–2010 kogutud andmed

Tunnused	Naised	
	n	%
Kokku	507	100
Elussünnid		
0	155	30,6
≥ 1	349	68,8
andmed puuduvad	3	0,6
Iseeneslikud abordid		
0	428	84,4
≥ 1	76	15,0
andmed puuduvad	3	0,6
Tehislikud abordid		
0	308	60,7
≥ 1	196	38,7
andmed puuduvad	3	0,6
Vanus esimesel menstruatsioonil (aastates)		
≤ 12	125	24,7
13	131	25,8
14	142	28,0
≥ 15	103	20,3
andmed puuduvad	6	1,2
Menstruatsioonide esinemine		
jah	341	67,2
ei	164	32,4
andmed puuduvad	2	0,4
Hormonaalsete rasestumisvastase vahendite kasutamine elu jooksul		
jah	198	60,5
ei	307	39,1
andmed puuduvad	2	0,4
Hormoonravimite kasutamine menopausi tõttu		
jah	22	4,3
ei	473	93,3
andmed puuduvad	12	2,4

5.2. Autoantikehade levimusmäärad

Valimi põhjal arvatud autoantikehade levimusmäärad koos 95% usaldusvahemikega on esitatud tabelites 9A ja 9B. Enamlevinud autoantikehad olid anti-GAD₆₅ IgG (8,7%) (Tabel 9B), anti-TPO IgG (7,2%) ja CTD testiga skriinitud ANA IgG (4,9%) (Tabel 9A). Võrreldes meestega oli naistel enamlevinud anti-TPO IgG (10,7%) (Tabel 9A). Meestel oli

aga enamlevinud anti-GAD₆₅ IgG (7,9%) (Tabel 9B). Autoantikehad on enamlevinud naiste hulgas. Ühel inimesel saadi anti-tTG IgA testi tulemus alla määramispiiri („*low ru*“), mis tähendab, et võimaliku IgA defitsiidi levimusmääraks oli 0,1% (95% CI 0,00–0,6).

Tabel 9A. Valimi põhjal saadud autoantikehade levimusmäärad (%) uuritavatel geenidoonoritel koos 95% usaldusvahemikega (95% CI). TÜ Eesti Geenivaramus 2002–2010 kogutud andmed ja materjal

Autoantikehad	Valim	Mehed (n = 493)		Naised (n = 507)		Kokku	
	n	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI
Anti-TPO IgG	1000	3,7	2,2–5,7	10,7	8,1–13,7	7,2	5,7–9,0
Anti-tTG IgA	1000	0,0		1,2	0,4–2,5	0,6	0,2–1,3
Anti-tTG IgG	1000	0,0		0,4	0,0–1,4	0,2	0,0–0,7
Anti-CCP IgG	1000	0,0		1,0	0,3–2,3	0,5	0,2–1,2
CTD test IgG	1000	3,3	1,9–5,2	6,5	4,5–9,0	4,9	3,6–6,4
CTD lisatestid IgG:							
Anti-dsDNA IgG	86 ¹	1,2	0,4–2,6	2,2	1,1–3,8	1,7	1,0–2,7
Anti-SS-B/La IgG	86 ¹	0,2	0,0–1,1	0,0		0,1	0,0–0,6
Anti-SS-A/Ro IgG	86 ¹	0,4	0,0–1,5	1,0	0,3–2,3	0,7	0,3–1,4
Anti-Sm IgG	86 ¹	0,0		0,0		0,0	
Anti-U1RNP IgG	86 ¹	0,0		0,2	0,0–1,1	0,1	0,0–0,6
Anti-CENP IgG	86 ¹	0,0		0,6	0,1–1,7	0,3	0,1–0,9
Anti-Jo-1 IgG	86 ¹	0,0		0,0		0,0	
Anti-Scl-70 IgG	86 ¹	0,0		0,0		0,0	

¹ Lisatestide tulemused on tehtud põhitestides saadud positiivsete tulemuste järgselt. See võimaldab saadud tulemused konverteerida kõikidele tulemustele.

Tabel 9B. Valimi põhjal saadud glutaamhappe dekarboksülaas 65 vastaste IgG autoantikehade (anti-GAD₆₅) levimusmäärad (%) uuritavatel geenidoonoritel koos 95% usaldusvahemikega (95% CI). TÜ Eesti Geenivaramus 2002–2010 kogutud andmed ja materjal

Autoantikehad	Valim	Mehed (n = 493)		Naised (n = 507)		Kokku	
	n	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI
Anti-GAD ₆₅ IgG Ca ¹	1000	7,9	5,7–10,7	9,5	7,1–12,4	8,7	7,0–10,6
Anti-GAD ₆₅ IgG lisatestid:							
Anti-GAD ₆₅ IgG pEx9	175 ²	0,4	0,0–1,5	1,0	0,3–2,3	0,7	0,3–1,4
Anti-GAD ₆₅ IgG IASP	175 ²	0,4	0,0–1,5	0,2	0,0–1,1	0,3	0,1–0,9

¹ Vereplasmale on tehtud kaltsiumitöötlus. ² Lisatestide tulemused on tehtud põhitestides saadud positiivsete tulemuste järgselt. See võimaldab saadud tulemused konverteerida kõikidele tulemustele.

Vanusgruppides oli anti-TPO IgG-l kõrgeim levimusmäär kõige nooremate, 18–29-aastaste hulgas (1,8%). Samas vanusgrupis oli kõrgeim levimusmäär ka anti-tTG IgA-l (0,4%), anti-tTG IgG-l (0,2%) ja CTD testil (IgG) (1,6%). Anti-CCP IgG kõrgeim levimusmäär oli 40–49-aastaste (0,4%) ja anti-GAD₆₅ IgG 30–39-aastaste hulgas (2,3%) (Lisa 4).

Anti-TPO IgG testi positiivsete tulemuste keskmine oli 463,0 IU/ml (Min 100; Max 2042), anti-tTG IgA-l 45,8 U/ml (Min 12; Max 99;) ja anti-tTG IgG-l 37 U/ml (kaks sama väärtusega mõõtmist). Anti-CCP IgG testi positiivsete tulemuste keskmine oli 77 U/ml (Min13; Max 284), CTD testil (IgG) 3,1 *ratio*'t (Min 1,1; Max 16) ja Ca-ga töödeldud anti-GAD₆₅ IgG-l 19,9 U/ml (Min 5; Max 340).

5.3. Geenidoonorite autoantikehade seosed fenotüübi andmetega

5.3.1. Anti-tTG IgA, -tTG IgG ja -CCP IgG seosed fenotüübi andmetega

Anti-tTG IgA-ga leiti statistiliselt oluline seos sooga ($p = 0,031$), kõik positiivsete anti-tTG IgA testitulemustega isikud olid naised. Lisaks leiti statistiliselt oluline seos ka anti-tTG IgA ja ema unehäirete vahel ($p = 0,006$). Anti-tTG IgG-ga saadi statistiliselt oluline seos samuti ema unehäiretega ($p = 0,002$). Tegemist on väikese grupiga (vaid ühel emal on unehäired). Anti-CCP IgG-ga leiti statistiliselt oluline seos vanusega ($p = 0,009$). Anti-CCP IgG testiga positiivsed isikud olid 40–49- ja 60–69-aastased (Lisa 3).

5.3.2. Anti-TPO IgG seosed fenotüübi andmetega

Mees- ja naisgeenidoonorite šansisuhted statistiliselt oluliste fenotüübiliste taustatunnuste ning anti-TPO IgG vahel on kirjas tabelites 10–11. Vanusele ja kõikidele tabelis 10 esitatud tunnustele kohandatud tulemused: meestel, kelle emal esines vähemalt üks tabelis 6A esitatud haigustest, oli 5,1 (95% CI: 1,20–21,89) korda suurem šanss TPO IgG tüüpi autoantikehade esinemisele (Tabel 10). Seda võrreldes meestega, kelle emal puudusid need haigused.

Tabel 10. Positiivsete kilpnäärme peroksidaasi IgG autoantikehade (anti-TPO) testi positiivsete tulemuste ja fenotüübi andmete vahelised seosed meesgeenidoonorite hulgas. Esitatud šansisuhte (OR) ja 95% usaldusintervallide (95% CI) abil

Tunnused	Mehed	
	OR (95% CI)	Kohandatud ¹ OR (95% CI)
Vanus (aastates)		
18–29	1	1
30–39	0,44 (0,05–3,82)	0,60 (0,07–5,41)
40–49	2,43 (0,68–8,65)	3,28 (0,84–12,75)
50–59	1,03 (0,20–5,43)	1,47 (0,25–8,61)
60–69	2,45 (0,57–10,66)	2,67 (0,53–13,39)
≥ 70	2,88 (0,53–15,64)	3,73 (0,59–23,78)
Sünnikoht		
linn	1	1
maa	2,80 (1,07–7,37)	2,72 (0,93–7,94)
Emal astma (J45²)	6,13 (1,60–23,47)	2,02 (0,33–12,34)
Emal on vähemalt üks neist haigustest³	4,25 (1,53–11,82)	5,12 (1,20–21,89)
Hingamissüsteemi ravimite kasutajad (R⁴)	4,82 (1,00–23,36)	4,10 (0,76–22,07)

¹ kohandatud kõikidele tabelis esitatud tunnustele, ² RHK-10 kood, ³ emal esineb vähemalt üks neist tabelis 6A toodud haigustest, ⁴ ATC koodi anatoomiline tasand. Statistiliselt olulised tulemused (p < 0,05) on **paksus** kirjas.

Naistel, kelle isa põeb muid reumatoidartriite (seronegatiivne, polüartropaatia ja täpsustamata reumatoidartriit, RHK-10 kood M06) on 4,84 (95% CI: 1,37–17,08) korda suurem šanss TPO IgG tüüpi autoantikehade esinemisele, võrreldes nende naistega, kelle isa ei põe M06-te. Naised, kes on vähemalt ühe elusa lapse sünnitanud, on 2,70 (95% CI: 1,09–6,68) korda suurem šanss anti-TPO IgG esinemisele võrreldes naistega, kes pole olnud rasedad või elusat last sünnitanud (Tabel 11).

Tabel 11. Positiivsete kilpnäärme peroksidaasi IgG autoantikehade (anti-TPO) testi positiivsete tulemuste ja fenotüübi andmete vahelised seosed naisgeenidonorite hulgas. Esitatud šansisuhte (OR) ja 95% usaldusintervallide (95% CI) abil

Tunnused	Naised	
	OR (95% CI)	Kohandatud ¹ OR (95% CI)
Vanus (aastates)		
18–29	1	1
30–39	0,98 (0,36–2,66)	0,43 (0,14–1,38)
40–49	1,48 (0,61–3,61)	0,80 (0,29–2,18)
50–59	2,46 (1,10–5,50)	0,43 (0,10–1,94)
60–69	2,19 (0,82–5,85)	0,40 (0,08–2,08)
≥ 70	4,28 (1,34–13,64)	1,01 (0,17–5,88)
Isal on muu reumatoidartriit (M06²)	3,54 (1,07–11,72)	4,84 (1,37–17,08)
Kesknärvisüsteemi ravimite kasutajad (N³)	2,21 (0,96–5,08)	1,96 (0,81–4,72)
Elussünnid		
0	1	1
≥ 1	2,79 (1,28–6,06)	2,70 (1,09–6,68)
Menstruatsioonide esinemine		
jah	0,37 (0,21–0,65)	0,32 (0,09–1,18)
ei	1	1
Hormoonravimite kasutamine menopausi tõttu		
jah	3,40 (1,27–9,11)	2,18 (0,71–6,72)
ei	1	1

¹ kohandatud kõikidele tabelis esitatud tunnustele. ² RHK-10 kood, ³ ATC koodi anatoomiline tasand. Statistiliselt olulised tulemused ($p < 0,05$) on **paksus** kirjas.

5.3.3. CTD testi (IgG) seosed fenotüübi andmetega

Mees- ja naisgeenidonorite šansisuhted statistiliselt oluliste fenotüübiliste taustatunnuste ning CTD testi (IgG) vahel on kirjas tabelites 12–13. Vanusele ja kõikidele tabelis 12 esitatud tunnustele kohandatud tulemused: võrreldes töötavate meestega on vanadus- ja töövõimetuspensionil olevatel meestel 8,5 korda suurem šanss (95% CI: 1,64–44,03) tuumaantigeeni vastastele IgG tüüpi autoantikehadele (mis assotsieeruvad sidekoe haigustega) (Tabel 12).

Tabel 12. Sidekoehaigustega assotsieeruvate rakutuuma antigeeni vastaste IgG autoantikehade testiga (CTD testiga) positiivsete tulemuste ja fenotüübi andmete vahelised seosed meesgeenidonorite hulgas. Esitatud šansisuhte (OR) ja 95% usaldusintervallide (95% CI) abil

Tunnused	Mehed	
	OR (95% CI)	Kohandatud ¹ OR (95% CI)
Vanus (aastates)		
18–29	1	1
30–39	1,12 (0,20–6,22)	0,88 (0,11–7,14)
40–49	0,58 (0,06–5,27)	0,51 (0,04–6,53)
50–59	3,38 (0,88–12,95)	1,10 (0,14–8,42)
60–69	2,01 (0,36–11,33)	0,21 (0,01–2,96)
≥ 70	3,62 (0,63–20,79)	0,28 (0,02–4,28)
Sünnikoht		
linn	1	1
maa	3,95 (1,35–11,56)	3,61 (0,99–13,11)
Tegevus		
töötab	1	1
vanadus- ja töövõimetuspensionär	7,63 (2,34–24,86)	8,50 (1,64–44,03)
(üli-) õpilane, ajateenija	1,15 (0,13–10,02)	1,33 (0,11–15,64)
kodune, töötu	3,51 (0,39–31,65)	4,21 (0,44–40,57)
Kardiovaskulaarsüsteemi ravimite kasutajad (C²)	4,17 (1,50–11,54)	2,70 (0,61–11,90)
Ohtlike ravimite³ kasutajad	3,64 (1,21–10,87)	1,41 (0,32–6,17)

¹ kohandatud kõikidele tabelis esitatud tunnustele, ² ATC koodi anatoomiline tasand, ³ ravimite toimeained, mis võivad põhjustada ravimitest põhjustatud luupust (Tabel 2). Statistiliselt olulised tulemused ($p < 0,05$) on **paksus** kirjas.

Võrreldes eesti rahvusest naistega on mitte-eestlastest naistel 3,89 (95% CI: 1,20–12,65) korda suurem šanss CTD testi (IgG) positiivsetel (Tabel 13).

Tabel 13. Sidekoehaigustega assotsieeruvate rakutuuma antigeeni vastaste IgG autoantikehade testiga (CTD testiga) positiivsete tulemuste ja fenotüübi andmete vahelised seosed naisgeenidoonorite hulgas. Esitatud šansisuhte (OR) ja 95% usaldusintervallide (95% CI) abil

Tunnused	Naised	
	OR (95% CI)	Kohandatud ¹ OR (95% CI)
Vanus (aastates)		
18–29	1	1
30–39	0,69 (0,22–2,21)	0,78 (0,24–2,56)
40–49	1,22 (0,46–3,23)	1,07 (0,38–3,00)
50–59	0,85 (0,29–2,50)	0,95 (0,31–2,92)
60–69	0,61 (0,13–2,82)	0,69 (0,15–3,23)
≥ 70	2,47 (0,63–9,63)	2,89 (0,72–11,52)
Rahvus		
eestlane	1	1
muu	3,82 (1,21–12,13)	3,89 (1,20–12,65)

¹ kohandatud kõikidele tabelis esitatud tunnustele. Statistiliselt olulised tulemused ($p < 0,05$) on **paksus** kirjas.

5.3.4. Anti-GAD₆₅ IgG seosed fenotüübi andmetega

Mees- ja naisgeenidoonorite šansisuhted statistiliselt oluliste fenotüübiliste taustatunnuste ning anti-GAD₆₅ IgG vahel on kirjas tabelites 14–15. Vanusele ja kõikidele tabelis 14 esitatud tunnustele kohandatud tulemused: kahel viimasel kuul urogenitaalsüsteemi ravimeid ja suguhormoone regulaarselt kasutavatel meestel on 8,61 (95% CI: 1,30–57,05) korda suurem šanss GAD₆₅ vastaste IgG tüüpi autoantikehade esinemisele võrreldes mittekasutavate meestega (Tabel 14). Kasutatavate ravimite toimeained ei kuulu „ohtlike“ ravimite nimekirja.

Tabel 14. Glutaamhappe dekarboksülaas 65 vastaste IgG autoantikehade (anti-GAD₆₅) testiga positiivsete tulemuste ja fenotüübi andmete vahelised seosed meesgeenidoonorite hulgas. Esitatud šansisuhte (OR) ja 95% usaldusintervallide (95% CI) abil

Tunnused	Mehed	
	OR (95% CI)	Kohandatud ¹ OR (95% CI)
Vanus (aastates)		
18–29	1	1
30–39	3,88 (1,45–10,42)	2,74 (0,89–8,47)
40–49	1,72 (0,53–5,59)	1,31 (0,35–4,89)
50–59	1,90 (0,58–6,19)	0,77 (0,18–3,36)
60–69	3,03 (0,92–10,00)	1,27 (0,27–6,02)
≥ 70	7,27 (2,23–23,66)	3,07 (0,61–15,48)
Tegevus		
töötab	1	1
vanadus- ja töövõimetuspensionär	2,77 (1,27–6,04)	1,86 (0,64–5,45)
(üli-) õpilane, ajateenija	0,50 (0,12–2,20)	0,84 (0,15–4,52)
kodune, töötu	1,60 (0,35–7,37)	1,91 (0,40–9,07)
Kardiovaskulaarsüsteemi ravimite kasutajad (C²)	2,12 (1,01–4,45)	1,12 (0,39–3,20)
Urogenitaalsüsteemi ravimite ja suguhormoonide kasutajad (G²)	6,08 (1,08–34,31)	8,61 (1,30–57,05)
Ohtlike ravimite³ kasutajad	2,68 (1,11–5,53)	2,69 (0,92–7,83)

¹ kohandatud kõikidele tabelis esitatud tunnustele, ² ATC koodi anatoomiline tasand, ³ ravimite toimeained, mis võivad põhjustada ravimitest põhjustatud luupust (Tabel 2). Statistiliselt olulised tulemused ($p < 0,05$) on **paksus** kirjas.

Naistel vanuses 30–39-aastast on 6,19 (95% CI: 1,22–31,32) korda suurem šanss GAD₆₅ vastaste IgG tüüpi autoantikehade esinemisele, võrreldes 18–29-aastaste naistega (Tabel 15).

Tabel 15. Glutaamhappe dekarboksülaas 65 vastaste IgG autoantikehade (anti-GAD₆₅) testiga positiivsete tulemuste ja fenotüübi andmete vahelised seosed naisgeenidoonorite hulgas. Esitatud šansisuhte (OR) ja 95% usaldusintervallide (95% CI) abil

Tunnused	Naised	
	OR (95% CI)	Kohandatud ¹ OR (95% CI)
Vanus (aastates)		
18–29	1	1
30–39	4,06 (1,54–10,73)	6,19 (1,22–31,32)
40–49	1,83 (0,60–5,62)	2,49 (0,40–15,38)
50–59	4,74 (1,84–12,23)	2,56 (0,30–22,24)
60–69	2,87 (0,87–9,50)	0,97 (0,08–11,09)
≥ 70	6,18 (1,63–23,38)	1,52 (0,11–21,37)
Tegevus		
töötab	1	1
vanadus- ja töövõimetuspensionär	2,20 (0,98–4,97)	2,00 (0,57–6,99)
(üli-) õpilane, ajateenija	0,70 (0,20–2,39)	2,79 (0,48–16,22)
kodune, töötu	–	–
Kardiovaskulaarsüsteemi ravimite kasutajad (C²)	1,98 (0,98–4,01)	1,08 (0,45–2,56)
Elussünnid		
0	1	1
≥ 1	1,98 (0,93–4,21)	1,22 (0,44–3,39)
Menstruatsioonide esinemine		
jah	0,35 (0,19–0,64)	0,37 (0,10–1,31)
ei	1	1
Hormonaalsete rasestumisvastase vahendite kasutamine elu jooksul		
jah	0,39 (0,19–0,80)	0,46 (0,18–1,16)
ei	1	1

¹ kohandatud kõikidele tabelis esitatud tunnustele, ² ATC koodi anatoomiline tasand. Statistiliselt olulised tulemused ($p < 0,05$) on **paksus** kirjas.

5.4. Autoantikehade koosesinemine

Mitu autoantikeha esines korraga 20 geenidoonoril (2%), kellest 16 olid naised (80%). Enim esines koos anti-TPO IgG ja anti-GAD₆₅ IgG (30%). Autoantikehade koosesinemist esines enim 18–29-aastaste naiste hulgas (37,5%) (Lisa 5). Statistiliselt oluline seos ($p = 0,000$) esines anti-tTG IgA ja anti-tTG IgG ning anti-CCP IgG ja anti-tTG IgA vahel ($p = 0,030$) (Lisa 3). Vanusele kohandades on naistel 4,14 korda (95% CI: 1,37–12,51) suurem šans mitme autoantikeha esinemisele võrreldes meestega (Tabel 16).

Tabel 16. Mitme autoantikeha koosesisinemise tulemuste ja fenotüübi andmete vahelised seosed kogu valimis. Esitatud šansisuhte (OR) ja 95% usaldusintervallide (95% CI) abil

Tunnused	Kogu valim	
	OR (95% CI)	Kohandatud ¹ OR (95% CI)
Vanus (aastates)		
18–29	1	1
30–39	0,27 (0,03–2,15)	0,26 (0,03–2,11)
40–49	1,10 (0,33–3,71)	1,06 (0,31–3,60)
50–59	0,57 (0,12–2,71)	0,53 (0,11–2,54)
60–69	1,46 (0,38–5,59)	1,44 (0,37–5,57)
≥ 70	1,98 (0,41–9,63)	2,19 (0,44–10,77)
Sugu		
mees	1	1
naine	3,98 (1,32–12,00)	4,14 (1,37–12,51)

¹ kohandatud kõikidele tabelis esitatud tunnustele. Statistiliselt olulised tulemused ($p < 0,05$) on **paksus** kirjas.

6. ARUTELU

Käesolevas magistritöös kirjeldati uuringus osalevatel geenidoonoritel kliiniliselt olulist tähendust omavate autoantikehade levimusmäärasid, nende seost fenotüübi andmetega ja autoantikehade koosesinemisega seotud fenotüübilisi iseärasusi. Tegemist oli läbilõikelise uuringuga.

Antud uuringusse kaasatud 1000-st geenidoonorist koosnevas valimis oli eestlasi rohkem võrreldes kõikide EGV (seisuga 2011) geenidoonoritega (95,4% vs 81,2%) (75). Uuringusse kaasatud geenidoonorid sarnanesid kõikide geenidoonoritega töötamise (65,2% vs 63,6%), suitsetamise (praegused suitsetajad: 31,3% vs 31,3%), alkoholi tarvitamise (mittetarbijaid: 10,9% vs 11%) ja kehamassiindeksi poolest (ülekaalulisi 25,0–29,9: 31,9% vs 32,4%) (75).

Uuringu põhjal saadi anti-TPO IgG levimusmääraks meestel 3,7% ja naistel 10,7%, mis sarnaneb teiste maade naiste ja meeste keskmiste levimusmääradega (10, 11). Antud töö tulemused erinevad varasematest Eestis ja Rootsis läbiviidud uuringutest, kus saadi madalamad levimusmäärad (12). Vahe varasema Eesti ja Rootsi uuringuga võib tulla nii meetodikate erinevusest kui ka valimite vanuselisest erinevusest. Varasemas uuringus kasutati 20–44-aastaseid täiskasvanuid (12) ning selles uuringus 18–86-aastaseid.

Tsöliaakiaga seotud autoantikehade levimusmääradeks saadi anti-tTG IgA puhul 0,6% ja anti-tTG IgG-l 0,2%. Siinse töö IgA levimusmäär sarnaneb nii Eestis (20) kui ka mujal maailmas saadud levimusmääradega (22, 23). Anti-tTG IgG-d määratakse tavaliselt ainult IgA defitsiidi korral (19) ning seetõttu ei saa levimusmäärasid võrrelda. Eesti koolilaste uuringus on saadud IgA defitsiidi levimusmääraks 0,08% (20), mis sarnaneb antud uuringus saadud tulemusega (0,1%).

Anti-CCP IgG levimusmääraks saadi 0,2%, mis jääb kirjanduse põhjal saadud vahemikku 0–1% (29–31).

CTD skriiningtestiga (IgG) saadi ANA levimusmääraks 4,9%, mis sarnaneb sama meetodiga määratud teiste autorite tulemustega (38). Samas erineb antud tulemus teiste meetoditega määratud ANA levimusmääradest päris palju (12, 36, 37).

Pärast vereplasma Ca-töötlust saadi ELISA meetodiga anti-GAD₆₅ IgG levimusmääraks 8,7%. RIP meetodiga (erinevaid plasmide kasutades) saadi anti-GAD₆₅ IgG levimusmääradeks vastavalt 0,7% ja 0,3%. RIP meetodiga saadud tulemused sarnanevad nii varem Eestis läbiviidud uuringu tulemustega (46) kui ka mujal riikides saadud tulemustega (47, 48). *RSR Limited* firma analüüsi komplekti kasutades on läbiviidud uuring, kus võrreldi seerumi, EDTA plasma ja Ca-töötletud plasma positiivseid tulemusi (69). Samaväärsed testitulemused saadi seerumi ja Ca-ga töödeldud EDTA plasmaga (69). Töötlemata vereplasma andis 45%

rohkem positiivseid tulemusi (69). *RSR Limited* firma analüüsi komplekti kasutati ka selles töös ning vereplasmat töödeldi Ca-ga sarnaselt Nilson et al artiklis kirjeldatule. Ca-ga töödeldud vereplasmast määratud anti-GAD₆₅ levimusmäär on siiski oluliselt kõrgem võrreldes kirjanduses leitudga (46–48). Selle taga võib olla siiski EDTA vereplasma sobimatus antud meetodiga ja analüüsi komplektiga (70).

Autoantikehade esinemises mängivad rolli väga erinevad faktorid, milleks on nii genotüüp, keskkond kui ka fenotüüp. Siinses magistritöös otsiti seoseid autoantikehade esinemise ja fenotüübi andmete vahel.

Magistritöö tulemustest selgus, et meestel, kelle emal esines vähemalt üks neist haigustest (türeoidiit, insuliinisõltuv suhkurtõbi, neerupealiste muud haigusseisundid, multiipelskleroos, unehäired, vasomotoorne ja allergiline riniit, astma, atoopiline dermatiit, allergiline kontaktdermatiit, psoriaas, urtikaaria, vitiliigo, artropaatiad, seropositiivne reumatoidartriit, muud reumatoidartriidid ja/või süsteemne skleroos) on suurem šanss TPO vastastele IgG tüüpi autoantikehadele võrreldes nendega, kelle emal puudusid need haigused. Nendel naistel, kelle isa põeb muid reumatoidartriite (polüartropaatiat, seronegatiivset või täpsustamata reumatoidartriiti) on suurem šanss anti-TPO IgG esinemisele võrreldes naistega, kelle isal pole neid haigusi. Antud seos võib tuleneda reumatoidartriidi ja autoimmuunse türeoidiidi ühisest pärilikust eelsoodumusest (14). Suur osa emadel esinevatest haigustest (v.a unehäired, vasomotoorne ja allergiline riniit ning astma) kui ka isadel esinevatest muudest reumatoidartriitidest kuuluvad autoimmuunhaiguste hulka (Lisa 1). Haigestumuse šanssi tõstab aga esimese astme sugulastel autoimmuunhaiguse esinemine (3). Anti-TPO IgG esinemise šanss on suurem naistel, kes on vähemalt ühe elusa lapse sünnitanud. Seda võrreldes naistega, kes pole olnud rasedad või elusat last sünnitanud. Autoimmuunse türeoidiidi ja sünnituste vahelist seost on kirjanduses ka varem näidatud (13).

Selles töös leiti anti-tTG IgA ja soo vahel statistiliselt oluline seos (kõik positiivsed olid naised). Sellist seost, et naistel esineb tsöliaakiat rohkem, on näidatud ka kirjanduses (3, 24). Lisaks leiti seos ema unehäirete ja anti-tTG IgA kui ka anti-tTG IgG puhul. Tegemist on väikese grupiga, aga antud seosed olid väga suured. Arvatavasti on tegu juhusliku seosega, sest ainult ühel geenidoonori emal olid unehäired.

Anti-CCP IgG ja vanuse vahel leiti statistiliselt oluline seos vanemate vanusgruppidega. Reumatoidartriiti esinemise seost vanema eaga on näidatud ka kirjanduses (2).

Antud töö tulemuste põhjal selgus, et vanadus- ja töövõimetuspensionil olevatel meestel on suurem šanss CTD testi (IgG) positiivsusele võrreldes töötavate meestega. Valimisse kaasatud geenidoonoritel vaadati selle uuringu puhul ainult seda, et neil puudusid kindlad haigused ja kõiki teisi haiguseid ei uuritud. Seetõttu ei tea me töövõimetuspensionile jäämise

põhjust. Juhul, kui töövõimetuks on jäänud välisfaktori/ keskkonna mõjuri toimetel või viirusinfektsioonide túsistusest, siis vastab see seos kirjanduse andmetele (41, 42). Edasises uuringus oleks kindlasti vaja uurida geenidoonorite haigusi ja töövõimetuse põhjusi. Mitte-eestlastest naistel on suurem CTD testi (IgG) positiivsuse šanss võrreldes eesti rahvusest naistega. Kirjanduses on näidatud, et sidekoehaiguste levimus võib nii piirkonniti, rahvusesti kui ka rassiti erineda (40).

Viimasel kahel kuul urogenitaalsüsteemi ravimeid ja suguhormoone kasutanud meestel on suurem šanss anti-GAD₆₅ IgG esinemiseks võrreldes neid ravimeid mittekasutatavate meestega. Tarvitatud ravimid ei kuulu „ohtlike“ ravimite nimekirja (Tabel 2 ja punkt 4.2.4). Vastavate ravimite tarvitajaid oli vähe ning antud seos võib olla juhuslik (95% usaldusintervallide vahemike alusel). Tegu võib olla ka ravimitega seotud immuunreaktsiooni ja autoantikehade vahelise ristreaktsiooniga. 30–39-aastastel naistel on suurem šanss anti-GAD₆₅ IgG esinemisele võrreldes 18–29-aastastega. Naised on tavaliselt 30.–39. elusaastaks olnud rasedad. Rasedusaegne diabeet aga suurendab riski diabeedi tekkeks pärast rasedust. Seos on leitud anti-GAD₆₅ IgG ja sünnitusjärgse diabeedi kujunemise vahel (76).

Pärast vanusele kohandamist selgus, et naistel on suurem šanss mitme autoantikeha koosesinemisele võrreldes meestega. Saadud tulemus vastab üldisele teadmisele, sest kõik autoimmuunhaigused (v.a T1D), mille autoantikehasid uuriti, on levinud just naiste hulgas. Statistiliselt oluline seos esines anti-tTG IgA ja anti-tTG IgG vahel, mis vastab kirjanduses esitatule, sest mõlemad markerid esinevad tsöliaakia puhul sageli samaaegselt. Seos leiti ka anti-CCP IgG ja anti-tTG IgA vahel. Anti-CCP IgG-d võib esineda reumatoidartriidi ning vähemal määral ka sidekoehaiguste puhul. Sidekoehaiguste hulka kuulub omakorda ka Sjögren'i sündroom. Tsöliaakiahaigetel võib esineda reumaatilisi vaevusi ning ligikaudu 10% Sjögren'i sündroomiga patsientidest võib esineda tsöliaakiat (26). Seetõttu võib öelda, et leitud seos on loogiline.

Magistritöö käigus selgus, et valimis olevad terved täiskasvanud geenidoonorid ei pruugigi olla nii terved kui eeldati. Vaatamata kliiniliste näitude puudumisele võivad tegelikult autoantikehad olemas olla. Praegu pole teada, kas: 1) haigus on veel kujunemas, 2) see esineb varjatud kujul, 3) tegu võib olla ajutise nähtusega või 4) geenidoonor on varjanud andmekoguja eest autoimmuunhaiguse olemasolu. Töös määratud autoantikehade põhjal ei ole võimalik diagnoose panna – küsitlusankeedi põhjal ei saa öelda, kas autoantikeha testidega positiivsetel geenidoonoritel esineb haigustele omaseid vaevusi või sümptomeid. Antud magistritöös määratud autoantikehad ei ole ainsad vastavate haigustega assotsieeruvad markerid. Pole teada, kas patoloogiline protsess on juba alanud või kas seda saab peatada. Autoantikeha testidega positiivsed geenidoonorid vajavad kindlasti edasist uurimist.

Edasises uuringus on plaanis valimisse kaasatud geenidoonoritel teha geenianalüüs, mis annab ülevaate geneetilise tausta kohta. Plaanis on ka linkida autoantikehade tulemused Põhja-Eesti Regionaalhaiglast ja TÜ Kliinikumist saadud andmetega. See võimaldab valimit täpsemalt iseloomustada. EGV jätku-uuringute raames kutsutakse geenidoonoreid andmete täiendamiseks tagasi, mille käigus võetakse ka uued proovid. Tänu sellele on võimalik tulevikus autoantikehi dünaamikas uurida. Autoantikehi võiks edasi analüüsida: 1) valimist välja jäänud genotüpiseeritud ning autoimmuun- ja teiste immunoloogiliste haigusteta geenidoonoritel, 2) peale 2011. aasta maid juurde lisandunud genotüpiseeritud geenidoonoritel (vastavate haigusteta). Tänu sellele suureneks ka valim. Uurida võiks ka autoantikehade esinemist ja geenidoonorite haiguste vahelisi seoseid, mis ei olnud selles töös eesmärgiks.

Uuringu ühe nõrga küljena võib välja tuua seda, et geenidoonoritel oli võimalik uurida ainult vereplasmat. Vereplasmast ei ole võimalik kahjuks kõiki analüüse teha nt anti-GAD₆₅ IgG ei saa määrata *RSR Limited* firma analüüsi komplektiga. Varasemas protokollis lubati anti-GAD₆₅ IgG määramiseks kasutada nii seerumit kui plasmat (77). Pärast meie töögrupi uurimist, miks antud analüüsi komplekt ei tööta, soovitati plasmat töödelda Ca-ga. Samal ajal muutis firma oma protokoll, kus on kirjas, et kasutada võib vaid seerumit (70). Ca-ga töödeldud anti-GAD₆₅ IgG ja fenotüübi andmete vahel saadud seosed võivad meetodist tulenevatel põhjustel olla kallutatud. Puuduseks võib lugeda ka seda, et valimi moodustamisel jäid vanemad vanusegrupid alakaetuks ning selle võrra on noori rohkem. Seetõttu me ei saa tulemust üldistada Eesti rahvastikule. Lisaks on geenidoonorid omaette grupp isikuid, kes on terviseteadlikumad, ent samas ka ehk haigemad. Sellele viitab asjaolu, et geenidoonoreid saadi peamiselt perearstide ja medikute kaudu. Töö piiranguks võib lugeda läbilõikelist uuringut, sest see kavand ei võimalda uurida põhjuslikke seoseid, sest meil puudub info sündmuste ajalise järgnevuse üle. Edasised uuringud võimaldavad seda puudust korvata. Uuringu nõrgaks küljeks võib lugeda ka seda, et autoantikehade ja fenotüübi andmete vaheliste seoste usaldusvahemikud on suhteliselt laiad, mida saaks parandada valimi suurendamisega.

Uuringu tugevaks küljeks on töö ainulaadsus nii Eestis kui mujal. Eestis ei ole varem läbi viidud sellist erinevate haigustega seotud autoantikehade uuringut autoimmuun- ja teiste immunoloogiliste haigusteta isikutel. Autoantikehade esinemist mõjutavate tegurite leidmisel kasutati koosmõjude ja segavate tegurite vältimiseks kohandamist. Tugevaks küljeks võib lugeda ka seda, et autoantikehade esinemist oli võimalik analüüsida suuremahulise andmestikuga.

7. JÄRELDUSED

Käesolev magistritöö andis ülevaate kliiniliselt oluliste autoantikehade esinemisest ning tähendusest autoimmuun- ja teiste immunoloogiliste haigusteta täiskasvanud geenidoonorite valimis.

- 1) Naistel esineb üldiselt autoantikehi rohkem kui meestel. Kogu valimi autoantikehade levimusmääradeks saadi anti-TPO IgG puhul 7,2%, anti-tTG IgA-l 0,6%, anti-CCP IgG-l 0,5%, CTD testi abil määratud IgG tüüpi autoantikehadel 4,9% ja anti-GAD₆₅ IgG-l 8,7%. Anti-GAD₆₅ IgG kõrge levimusmäär võib olla tingitud meetodi iseärasusest. Tulevikus peaks vereplasma korral kasutama RIP meetodit ja seerumi korral ELISA meetodit.
- 2) Anti-TPO IgG esinemise šanss on suurem meestel, kelle emal esineb vähemalt üks autoimmuun- või muu haigus (türeoidiit, insuliinisõltuv suhkurtõbi, neerupealiste muud haigusseisundid, multiipelskleroos, unehäired, vasomotoorne ja allergiline riniit, astma, atoopiline dermatiit, allergiline kontaktdermatiit, psoriaas, urtikaaria, vitiliigo, artropaatiad, seropositiivne reumatoidartriit, muud reumatoidartriidid ja/või süsteemne skleroos). Anti-TPO IgG esinemise šanss on suurem naistel, kelle isa põeb muid reumatoidartriite (seronegatiivset reumatoidartriiti, polüartropaatiat, täpsustamata reumatoidartriiti) ja kes on vähemalt ühe elusa lapse sünnitanud. Mitte-eestlastest naistel on suurem CTD testi abil määratavate IgG tüüpi autoantikehade esinemise šanss. 30–39-aastastel naistel on suurem šanss anti-GAD₆₅ IgG esinemisele võrreldes 18–29-aastastega.
- 3) Naistel on võrreldes meestega suurem šanss autoantikehade koosesinemisele.

8. KASUTATUD KIRJANDUS

1. Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL, eds. Autoantibodies. 2nd ed. Oxford: Elsevier; 2007.
2. Leslie D, Lipsky P, Notkins AL. Autoantibodies as predictors of disease. *J Clin Invest* 2001;108:1417–22.
3. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2003;2:119–25.
4. Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, et al. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimmun* 2007;29:1–9.
5. Heinaru A. Geneetika. Õpik kõrgkoolile. Tartu: Tartu Ülikooli kirjastus; 2012.
6. Inimgeeniuringute seadus, 13.12.2000. RT I 2000, 104, 685.
7. Environmental Health & Safety. Sulfur-35. Michigan State University. (http://www.orcbs.msu.edu/radiation/programs_guidelines/radmanual/appendix_sulfur_35.pdf).
8. McLachlan SM, Rapoport B. Genetic and epitopic analysis of thyroid peroxidase (TPO) autoantibodies: markers of the human thyroid autoimmune response. *Clin Exp Immunol* 1995;10:200–6.
9. Kraiem Z. The measurement of antithyroid autoantibodies in the diagnosis and management of thyroid autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 1998;16:219–25.
10. Šterzl I, Hrdá P, Matucha P, et al. Anti-*Helicobacter Pylori*, anti-thyroid peroxidase, anti-thyroglobulin and anti-gastric parietal cells antibodies in Czech population. *Physiol Res* 2008;57(suppl 1):35–41.
11. Roti E, Gardini E, Minelli R, et al. Prevalence of anti-thyroid peroxidase antibodies in serum in the elderly: comparison with other tests for anti-thyroid antibodies. *Clin Chem* 1992;38:88–92.
12. Uibo R, Talja I, Jõgi R, et al. Autoantibodies in Estonia and Sweden, populations with different responses to allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;117:126–30.
13. Friedrich N, Schwarz S, Thonack J, et al. Association between parity and autoimmune thyroiditis in a general female population. *Autoimmunity* 2008;41:174–80.
14. Eschler DC, Hasham A, Tomer Y. Cutting edge: the etiology of autoimmune thyroid diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;41:190–7.
15. Brent GA. Environmental exposures and autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2010;20:755–61.
16. Chang C, Gershwin ME. Drugs and autoimmunity – A contemporary review and mechanistic approach. *J Autoimmun* 2010;34:266–75.
17. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol* 2004;150:751–5.
18. Molberg Ø, McAdam SN, Sollid LM. Role of tissue transglutaminase in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:232–40.
19. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136–60.

20. Röss K, Harro M, Maarros H-I, et al. High prevalence of coeliac disease: need for increasing awareness among physicians. *Dig Liver Dis* 2007;39:136–9.
21. Lillemäe K, Röss K, Harro J, et al. A 10-year serological follow-up of celiac disease in an Estonian population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:55–8.
22. Chin MW, Mallon DF, Cullen DJ, et al. Screening for coeliac disease using anti-tissue transglutaminase antibody assays, and prevalence of the disease in an Australian community. *Med J Aust* 2009;190:429–32.
23. Katz KD, Rashtak S, Lahr BD, et al. Screening for celiac disease in a North American population: sequential serology and gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1333–9.
24. van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut* 2006;55:1037–46.
25. Gadewar S, Fasano A. Celiac disease: is the atypical really typical? Summary of the recent National Institutes of Health Consensus Conference and latest advances. *Curr Gastroenterol Rep* 2005;7:455–61.
26. Uibo O. Tsöliaakia avaldumisvormid väljaspool seedetrakti: atüüpiline ja varjatud tsöliaakia. *Eesti Arst* 2007;5:338–43.
27. van Venrooij WJ, van Beers JJ, Pruijn GJ. Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:391–8.
28. Luban S, Li ZG. Citrullinated peptide and its relevance to rheumatoid arthritis: an update. *Int J Rheum Dis* 2010;13:284–7.
29. Jaskowski TD, Hill HR, Russo KL, et al. Relationship between rheumatoid factor isotypes and IgG anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *J Rheumatol* 2010;37:1582–8.
30. Polimeni M, Feniman D, Skare TS, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in scleroderma patients. *Clin Rheumatol* 2012;31:877–80.
31. Van Campenhout CM, Van Cotthem KA, Stevens WJ, et al. Performance of automated measurement of antibodies to cyclic citrullinated peptide in the routine clinical laboratory. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67:859–67.
32. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther* 2006;8:133. (Electronic article).
33. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002;4(suppl 3):265–72.
34. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 2010;35:10–4.
35. Pisetsky DS. Antinuclear antibodies in rheumatic disease: a proposal for a function-based classification. *Scand J Immunol* 2012;76:223–8.
36. López-Hoyos M, Rodríguez-Valverde V, Martínez-Taboada V. Performance of antinuclear antibody connective tissue disease screen. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1109:322–9.

37. Satoh M, Chan EK, Ho LA, et al. Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis Rheum* 2012;64:2319–27.
38. Op De Beeck K, Vermeersch P, Verschueren P, et al. Detection of antinuclear antibodies by indirect immunofluorescence and by solid phase assay. *Autoimmun Rev* 2011;10:801–8.
39. Gaubitz M. Epidemiology of connective tissue disorders. *Rheumatology* 2006;45(suppl 3):3–4.
40. O'Neill S, Cervera R. Systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:841–55.
41. Gourley M, Miller FW. Mechanisms of disease: Environmental factors in the pathogenesis of rheumatic disease. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:172–80.
42. Bayetto K, Logan RM. Sjögren's syndrome: a review of aetiology, pathogenesis, diagnosis and management. *Aust Dent J* 2010;55(suppl 1):39–47.
43. Fenalti G, Buckle AM. Structural biology of the GAD autoantigen. *Autoimmun Rev* 2010;9:148–52.
44. Zhang L, Eisenbarth GS. Prediction and prevention of Type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes* 2011;3:48–57.
45. Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, et al. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Diabetes* 2008;57:1433–7.
46. Uibo R, Sullivan EP, Uibo O, et al. Comparison of the prevalence of glutamic acid decarboxylase (GAD65) and gliadin antibodies (AGA) in a randomly selected adult estonian population. *Horm Metab Res* 2001;33:564–7.
47. Soriguer-Escofet F, Esteva I, Rojo-Martinez G, et al. Prevalence of latent autoimmune diabetes of adults (LADA) in Southern Spain. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;56:213–20.
48. Hermann R, Soltész G. Prevalence and HLA association of GAD65 antibodies in Hungarian schoolchildren. *Hum Immunol* 2003;64:152–5.
49. Huang G, Xiang Y, Pan L, et al. Zinc transporter 8 autoantibody (ZnT8A) could help differentiate latent autoimmune diabetes in adults (LADA) from phenotypic type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2013 (in press).
50. Alberti KGMM, Aschner P, Assal J–P, et al. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of a WHO Consultation. Geneva: WHO 1999.
51. Borchers AT, Uibo R, Gershwin ME. The geoepidemiology of type 1 diabetes. *Autoimmun Rev* 2010;9:355–65.
52. Lernmark Å. Type 1 diabetes. *Clin Chem* 1999;45:1331–8.
53. Liao Y, Xiang Y, Zhou Z. Diagnostic criteria of latent autoimmune diabetes in adults (LADA): a review and reflection. *Front Med* 2012;6:243–7.
54. Carlsson S, Midthjell K, Tesfamariam MY, et al. Age, overweight and physical inactivity increase the risk of latent autoimmune diabetes in adults: results from the Nord-Trøndelag health study. *Diabetologia* 2007;50:55–8.

55. Murphy KP, Travers P, Walport M. Antigen Presentation to T Lymphocytes. In: Murphy KP, Travers P, Walport M, eds. *Janeway's immunobiology*. 7th ed. New York: Garland Science; 2008. p. 181–217.
56. Thorsby E, Lie BA. HLA associated genetic predisposition to autoimmune diseases: Genes involved and possible mechanisms. *Transpl Immunol* 2005;14:175–82.
57. Cruz-Tapias P, Rojas-Villarraga A, Maier-Moore S, et al. HLA and Sjögren's syndrome susceptibility. A meta-analysis of worldwide studies. *Autoimmun Rev* 2012;11:281–7.
58. Mayes MD. The genetics of scleroderma: looking into the postgenomic era. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:677–84.
59. Hassan AB, Nikitina-Zake L, Padyukov L, et al. MICA4/HLA-DRB1*04/TNF1 haplotype is associated with mixed connective tissue disease in Swedish patients. *Hum Immunol* 2003;64:290–6.
60. Feldman BM, Rider LG, Reed AM, et al. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet* 2008;371:2201–12.
61. Sestak AL, Nath SK, Sawalha AH, et al. Current status of lupus genetics. *Arthritis Res Ther* 2007;9:210. (Electronic article).
62. Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu. Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu info. (<http://www.geenivaramu.ee/info/tartu-ulikooli-eesti-geenivaramu.html>)
63. Metspalu A. The Estonian Genome Project. *Drug Development Research* 2004;62:97–101.
64. Alavere H. Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu andmete täiendamise rekongiteerumise teel: kui tulemuslik see on [magistritöö]? Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2011.
65. Thermo Scientific. EliA test principle. (<http://phadia.com/Laboratory/Autoimmunity/Autoimmunity-Products/Connective-Tissue-Diseases21/Test-Principle/>).
66. Thermo Scientific. Phadia Autoimmunity Tests. (<http://www.phadia.com/en/Laboratory/Autoimmunity/Autoimmunity-Products/Connective-Tissue-Diseases21/>).
67. Viander M, Hietarinta M, Kantele JM. Clinical evaluation of EliA CTD Screen in CTD patients and control samples in comparison to ANA immunofluorescence (IIF) on HEp-2 cells. Poster session presented at: 10th Dresden Symposium on Autoantibodies 2011; 22–25 Sept 2011; Dresden, Germany.
68. Wild DG, eds. *The Immunoassay Handbook, Fourth Edition: Theory and applications of ligand binding, ELISA and related techniques*. 4th ed. Oxford: Elsevier; 2013.
69. Nilson E, Ekholm B, Rees Smith B, et al. Calcium addition to EDTA plasma eliminates falsely positive results in the RSR GADAb ELISA. *Clin Chim Acta* 2008;388:130–4.
70. RSR Limited. Glutamic Acid Decarboxylase (GAD) Autoantibody ELISA kit from RSR – Instructions for use. 13.04.2012. (<http://www.rsrltd.com/pdf%20ifu/GADAb%20ELISA.pdf>).
71. Fida S, Rowley MJ. Radioimmunoprecipitation Assay for Antibodies to Glutamic Acid Decarboxylase and Other Autoantigens in Microplates. *TopCount Topic, TCA-032* 1998. (Electronic article).
72. Savola K, Sabbah E, Kulmala P, et al. Autoantibodies associated with Type I diabetes mellitus persist after diagnosis in children. *Diabetologia* 1998;41:1293–7.

73. Hansson I, Lynch KF, Hallmans G, et al. High-titer GAD65 autoantibodies detected in adult diabetes patients using a high efficiency expression vector and cold GAD65 displacement. *Autoimmunity* 2011;44:129–36.
74. Bingley PJ, Bonifacio E, Mueller PW. Diabetes Antibody Standardization Program: first assay proficiency evaluation. *Diabetes* 2003;52:1128–36.
75. Kaasik A, Keis A, Metspalu A, et al. Estonian Genome Center 2001–2011. Tartu: 2011.
76. Papadopoulou A, Lynch KF, Anderberg E, et al. HLA-DQB1 genotypes and islet cell autoantibodies against GAD65 and IA-2 in relation to development of diabetes post partum in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;95:260–4.
77. RSR Limited. Glutamic Acid Decarboxylase (GAD) Autoantibody ELISA kit from RSR – Instructions for use. 02.02.2010.

SUMMARY

The prevalence of autoantibodies in adults (A study based on the biobank of the Estonian Genome Center of University of Tartu)

The aim of this study was to describe the presence and the meaning of clinically significant autoantibodies in adult gene donors who didn't have any autoimmune or other immunologic diseases. The study material and phenotypic data was collected by the biobank of the Estonian Genome Center.

The study was designed as a cross-sectional study. Plasma samples from 1000 gene donors who have been genotyped and who have not shown respective diseases were analyzed (period for obtaining gene donor: 2002–2010). In this study we included 493 men and 507 women with average age of 39.9 years (range 18–86). Phenotypic characteristics (socio-demographic, body mass index, smoking habits, alcohol consumption, family anamnesis, medication and women reproductive health) were used. IgG-type autoantibodies against thyroid peroxidase (anti-TPO), IgA and IgG-type autoantibodies against tissue transglutaminase (anti-tTG), IgG-type autoantibodies against cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) and IgG-type autoantibodies in connective tissue diseases screen test (CTD test) were performed using fluorescence enzyme immunoassay (FEIA) in fully automated *ImmunoCap 100*. IgG-type autoantibodies against glutamic acid decarboxylase (anti-GAD₆₅) were determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and radioimmuno-precipitation assay (RIP). The prevalence of autoantibodies was calculated. Fisher exact or chi-squared test was used for calculation of associations between positive autoantibodies test results and phenotypic characteristics. Logistic regression analysis was applied to assess the association between common autoantibodies (anti-TPO IgG, CTD test and anti-GAD₆₅ IgG) and phenotypic characteristics separately by gender. Logistic regression analysis was used also between co-existing and phenotypic characteristics. Results were presented by odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (95% CI).

The prevalence of anti-TPO IgG was 7.2%. Anti-tTG IgA was detected in 0.6% and anti-tTG IgG in 0.2% of the plasma samples. The prevalence of anti-CCP IgG was 0.5% and CTD test was positive in 4.9% of cases. The prevalence of anti-GAD₆₅ IgG was 8.7%. Males whose mother has at least one autoimmune, immunologic or another disease had 5.12 (95% CI: 1.20–21.89) times higher risk for positive anti-TPO IgG test. Females whose father has other rheumatoid arthritis (International Classification of Diseases 10th edition code M06) had 4.84 (95% CI: 1.37–17.08) times higher risk for positive anti-TPO IgG test. Females with at least

one live birth had 2.70 (95% CI: 1.09–6.68) higher risk for positive anti-TPO IgG test. Non-native females had 3.89 (95% CI: 1.20–12.65) times higher risk for positive CTD screen test (IgG). Higher risk for positive anti-GAD₆₅ IgG test was among females aged 30–39 years (OR: 4.31; 95% CI: 1.12–32.29). The prevalence of co-existing autoantibodies was 2% in our study. Females had 4.14 (95% CI: 1.37–12.51) times higher risk to have any of autoantibodies than males.

The associations that have been found between positive autoantibodies test results and phenotypic characteristics in this study weren't all exactly what we expected based on literature. Autoantibody test positive gene donors need further investigation. Follow-up and data update conducted by Estonian Genome Center gives a good opportunity to carry it out.

TÄNUAVALDUSED

Ma tänan südamest:

- juhendajaid professor Raivo Uibot ja lektor Heti Pisarevi
- spetsialist Kaja Metsküla GAD₆₅ vastaste autoantikehade määramise eest ELISA meetodiga
- assistent Koit Reimandit RIP meetodi õpetamise eest
- vanemteadur Kalle Kisandit projekti algatamisel osalemise eest
- TÜ bio- ja siirdemeditiini instituudi immunoloogia õppetooli töötajaid toetuse eest
- bioinformaatik Mari-Liis Tammesood ja TÜ Eesti Geenivaramu teisi töötajaid võimaldamaks kasutada Geenivaramu materjali
- Reproduktiivmeditsiini TAK-i projekti osalise rahastamise eest
- oma lähedasi kannatlikkuse eest nendel rasketel õppeaastatel

ELULUGU

I. Üldandmed

1. Ees- ja perekonnanimi: Kristi Alnek
2. Sünniaeg ja koht: 14.11.1987, Tartu
3. Email: kristi.alnek@ut.ee
4. Haridus:
 - 2011–... Tartu Ülikool, arstiteaduskond, rahvatervishoiu magistriõpe
 - 2006–2010 Tartu Tervishoiu Kõrgkool, 2010, bioanalüütiku eriala, rakenduslik kõrgharidus
 - 1997–2006 Elva Gümnaasium
 - 1994–1997 Tartu 14. Keskkool
5. Praegune töökoht, amet:
 - 2009–... Tartu Ülikool, bio- ja siirdemeditiini instituut, immunoloogia õppetool, spetsialist
6. Töökogemus:
 - 2007–2009 Tartu Ülikool, bio- ja siirdemeditiini instituut, molekulaarpatoloogia uurimisgrupp, spetsialist
7. Keelteoskus: eesti keel, inglise keel, vene keel

II. Teaduslik ja arendustegevus

1. Peamised uurimisvaldkonnad: autoimmuunhaiguste tekkemehhanismid ja immundiagnostika. Osalemine EL uurimisprojekti F2-2008-202063 DIABIMMUNE.
2. Teadustöö: Tartu Tervishoiu Kõrgkooli lõputöö „Vaskulaarsete markerite VEGF ja VEGF R2 stabiilsuse määramine“
3. Publikatsioonid: Peet A, Kool P, Ilonen J, Knip M, Tillmann V, DIABIMMUNE Study Group (Alnek K). Birth weight in newborn infants with different diabetes-associated HLA genotypes in three neighbouring countries: Finland, Estonia and Russian Karelia. Diabetes Metab Res Rev 2012;28:455–6.
4. Konverentsi ettekanne: Ress K, Alnek K, Putkin U, Annus T, Uiibo R, Uiibo O. Atopic dermatitis, coeliac disease and CTLA4 polymorphisms. European Academy of Allergy and Clinical Immunology meeting, Venezia 2010.

III. Erialane enesetäiendus

1. 2011 Tartu Ülikooli koolitus „Haarav slaidiettekanne: vormistusest esituseni“
2. 26.–28.10.2009 „Perspectives in Neuroimmunology“
3. 2009–2013 Tartu Ülikooli immunoloogia õppetooli teadusseminarid

28.05.2013

LISAD

Lisa 1. Geenidoonoritest koosneva valimi moodustamisel välistatud autoimmuun- ja teised immunoloogilise kuluga haigused. TÜ Eesti Geenivaramus 2002–2010 kogutud andmed

Haiguste koodide	Haiguse nimetus	Haiguste koodide alajaotised
B20	Nakkus- või parasiithaigusena avalduv HIV-tõbi	B20.0, B20.1, B20.2, B20.3, B20.4, B20.5, B20.6, B20.7, B20.8, B20.9
B21	Pahaloomuliste kasvajatena avalduv HIV-tõbi	B21.0, B21.1, B21.2, B21.3, B21.7, B21.8, B21.9
B22	Muude täpsustatud haigustena avalduv HIV-tõbi	B22.0, B22.1, B22.2, B22.7
B23	Muude haigusseisunditena avalduv HIV-tõbi	B23.0, B23.1, B23.2, B23.8
B24	Täpsustamata HIV-tõbi	
D47	Lümfoid- ja vereloomekoe ning nendesarnaste kudede muud ebaselge või teadmata loomusega kasvaja	D47.2
D77	Vere- ja vereloomeelundite muud haigusseisundid mujal klassifitseeritud haiguste korral	D77.1
D80	Peamiselt antikehapuuetega immuunpuudulikkus	D80.0, D80.1, D80.2, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.7, D80.8, D80.9
D81	Kombineeritud immuunpuudulikkused	D81.0, D81.1, D81.2, D81.3, D81.4, D81.5, D81.6, D81.7, D81.8, D81.9
D82	Muude suuremate puuetega immuunpuudulikkus	D82.0, D82.1, D82.2, D82.3, D82.4, D82.8, D82.9
D83	Üldine muutlik immuunpuudulikkus	D83.0, D83.1, D83.2, D83.8, D83.9
D84	Muud immuunpuudulikkused	D84.0, D84.1, D84.8, D84.9
D86	Sarkoidoos	D86.0, D86.1, D86.2, D86.3, D86.8, D86.9
D89	Immuunmehhanisme haaravad muud mujal klassifitseerimata haigusseisundid	D89.0, D89.1, D89.2, D89.8, D89.9
E03	Muu hüpötüreos	E03.4, E03.5, E03.8, E03.9
E05	Tür[e]otoksikoos [hüpertüreos]	E05.0, E05.9
E06	Tür[e]oidiit e kilpnäärmepõletik	E06.2, E06.3
E10	Insuliinisõltuv suhkurtõbi	E10.0, E10.1, E10.2, E10.3, E10.4, E10.5, E10.6, E10.7, E10.8, E10.9
E11	Insuliinisõltumatu suhkurtõbi	E11.0, E11.1, E11.2, E11.3, E11.4, E11.5, E11.6, E11.7, E11.8, E11.9
E12	Väärtoitumussuhkurtõbi	E12.0, E12.1, E12.2, E12.3, E12.4, E12.5, E12.6, E12.7, E12.8, E12.9
E13	Muu täpsustatud suhkurtõbi	E13.0, E13.1, E13.2, E13.3, E13.4, E13.5, E13.6, E13.7, E13.8, E13.9
Jätkub		

Lisa 1. Geenidonoritest koosneva valimi moodustamisel välistatud autoimmuun- ja teised immunoloogilise kuluga haigused. TÜ Eesti Geenivaramus 2002–2010 kogutud andmed.

(Jätk)

Haiguste koodide	Haiguse nimetus	Haiguste koodide alajaotised
E14	Täpsustamata suhkurtõbi	E14.0, E14.1, E14.2, E14.3, E14.4, E14.5, E14.6, E14.7, E14.8, E14.9
E27	Neerupealiste muud haigusseisundid	E27.1, E27.2i
E28	Munasarjade düsfunktsioon e väärtalitlus	E28.3
E31	Polüglandulaarne düsfunktsioon e väärtalitlus	E31.0
E66	Rasvumus	E66.0, E66.1, E66.2, E66.8, E66.9
E85	Amüloidoos	
E88	Muud ainevahetushäired	E88.0
G35	Multiipel- e hulgiskleroos	
G36	Muu äge dissemineeritud demüelin[is]atsioon	G36.0, G36.1, G36.8, G36.9
G37	Kesknärvisüsteemi muud demüelin[is]eerivad haigused	G37.0, G37.1, G37.2, G37.3, G37.4, G37.5, G37.8, G37.9
G61	Põletikuline polüneuropaatia	G61.0, G61.1, G61.8, G61.9
G63	Polüneuropaatia mujal klassifitseeritud haiguste korral	G63.1, G63.5
G70	Raskekujuline müasteenia e lihasejõuetus ja muud müoneuraalsed haigusseisundid	G70.0, G70.2, G70.8, G70.9
G72	Muud müopaatiaid	G72.4
G73	Müoneuraalse sünapsi ja lihaste haigusseisundid mujal klassifitseeritud haiguste korral	G73.0, G73.1, G73.2, G73.3
K50	Crohni tõbi [regionaalne e segmentaarne peensoolepõletik]	
K51	Ultseratiivne koliit e haavandiline jämesoolepõletik	
L10	Pemfigus e villitõbi	L10.0, L10.1, L10.2, L10.3, L10.4, L10.5, L10.8, L10.9
L12	Pemfigoid	L12.0, L12.1, L12.2, L12.3, L12.8, L12.9
L13	Muud bulloossed haigused	L13.0, L13.1, L13.8, L13.9
L20	Atoopiline dermatiit e nahapõletik	L20.0, L20.8, L20.9
L23	Allergiline kontaktdermatiit	L23.0, L23.1, L23.2, L23.3, L23.4, L23.5, L23.6, L23.7, L23.8, L23.9
L24	Ärritav kontaktdermatiit	
L25	Täpsustamata kontaktdermatiit	
L26	Eksfoliatiivdermatiit e lehestuv nahapõletik	

Jätkub

Lisa 1. Geenidonoritest koosneva valimi moodustamisel välistatud autoimmuun- ja teised immunoloogilise kuluga haigused. TÜ Eesti Geenivaramus 2002–2010 kogutud andmed.

(Jätk)

Haiguste koodide	Haiguse nimetus	Haiguste koodide alajaotised
L27	Sissevõetud ainete põhjustatud dermatiit	
L28	Krooniline lihtliihen ja pruriigo e sügatoibi	
L30	Muud dermatiidid	
L40	Psoriaas e soomussammaspool	L40.0, L40.1, L40.2, L40.3, L40.4, L40.5, L40.8, L40.9
L41	Parapsoriaas	L41.0, L41.1, L41.2, L41.3, L41.4, L41.5, L41.8, L41.9
L43	Lame lihhen	L43.0, L43.1, L43.2, L43.3, L43.8, L43.9
L50	Urtikaaria e nõgeslööve	L50.0, L50.1, L50.9
L63	Areaatalopeetsia e laiguline juuksetus	L63.0, L63.1, L63.2, L63.8, L63.9
L66	Armistusjuuksetus	L66.0, L66.1, L66.2, L66.3, L66.4, L66.8, L66.9
L80	Vitiliigo e laikpigmentatsioon	
L88	Gangrenoosne püoderma	
L92	Naha ja nahaaluskoe granuloomhaigusseisundid	L92.0, L92.1, L92.2, L92.3, L92.8, L92.9
L93	Erütematoosluupus e punane sõõtraig	L93.0, L93.1, L93.2
L94	Muud paiksed sidekoehaigused	L94.0, L94.1, L94.2, L94.3, L94.4, L94.5, L94.6, L94.7, L94.8, L94.9
L95	Nahaga piirduv mujal klassifitseerimata vaskuliit e soonepõletik	
L99	Naha ja nahaaluskoe mujal klassifitseeritud haiguste korral esinevad muud haigusseisundid	L99.0
M05	Seroposiitivne reumatoidartriit	M05.0, M05.1, M05.3, M05.4, M05.8, M05.9
M06	Muud reumatoidartriidid	M06.0, M06.1, M06.2, M06.3, M06.4, M06.8, M06.9
M07	Psoriaatilised ja enteropaatilised artropaatiad	M07.0, M07.1, M07.2, M07.3, M07.4, M07.5, M07.6
M08	Juveniilne e noorteartriit	M08.0, M08.1, M08.2, M08.3, M08.4, M08.8, M08.9
M09	Juveniilne artriit mujal klassifitseeritud haiguste korral	M09.0, M09.1, M09.2, M09.8
M12	Muud spetsiifilised artropaatiad	
M13	Muud artriidid	
M30	Nodoosne e sõlmjas polüarteriit ja sellesarnased haigusseisundid	M30.0, M30.1, M30.2, M30.3, M30.8
Jätkub		

Lisa 1. Geenidonoritest koosneva valimi moodustamisel välistatud autoimmuun- ja teised immunoloogilise kuluga haigused. TÜ Eesti Geenivaramus 2002–2010 kogutud andmed.
(Jätk)

Haiguste koodide	Haiguse nimetus	Haiguste koodide alajaotised
M31	Muud nekrotiseerivad vaskulopaatiad e soonhaigustused	M31.0, M31.1, M31.2, M31.3, M31.4, M31.5, M31.6, M31.8, M31.9
M32	Süsteemne erütematoosluupus e - söötraig	M32.0, M32.1, M32.8, M32.9
M33	Dermatopolümüüsiit e nahahulgilihasepõletik	M33.0, M33.1, M33.2, M33.9
M34	Süsteemne skleroos	M34.0, M34.1, M34.2, M34.8, M34.9
M35	Sidekoe muu süsteemne kahjustus	M35.0, M35.1, M35.2, M35.3, M35.4, M35.5, M35.6, M35.7, M35.8, M35.9
M36	Süsteemsed sidekoe haigusseisundid mujal klassifitseeritud haiguste korral	
M45	Anküloseeriv e liigesejäikuslik lülipõletik e spondüliit	
M46	Muud põletikulised spondülopaatiad	
I00	Äge reuma südamekahjustust mainimata	
I01	Äge reuma südamekahjustusega	I01.0, I01.1, I01.2, I01.8, I01.9
I02	Reumaatiline korea	I02.0, I02.9
I05	Mitraalklapi reumaatilised haigused	I05.0, I05.1, I05.2, I05.8, I05.9
I06	Aordiklapi reumaatilised haigused	I06.0, I06.1, I06.2, I06.8, I06.9
I07	Trikuspidaalklapi reumaatilised haigused	I07.0, I07.1, I07.2, I07.8, I07.9
I08	Mitme südameklapi haigused	I08.0, I08.1, I08.2, I08.3, I08.8, I08.9
I09	Muud reumaatilised südamehaigused	I09.0, I09.1, I09.2, I09.8, I09.9
O24	Rasedusaegne mellitdiabeet e suhkurtõbi	O24.0, O24.1, O24.2, O24.3, O24.4, O24.9
R73	Glükoosi- e suhkruisalduse suurenemine veres	R73.0, R73.9
Q87	Mitut elundkonda hõlmavad muud täpsustatud kaasasündinud väärarendi sündroomid	Q87.1, Q87.8
Q90	Downi sündroom	Q90.0, Q90.1, Q90.2, Q90.9
Q96	Turneri sündroom	Q96.0, Q96.1, Q96.2, Q96.3, Q96.4, Q96.8, Q96.9
Q98	Mujal klassifitseerimata meesfenotüübi muud sugukromosoomide anomaaliad	Q98.0, Q98.1, Q98.2
T78	Mujal klassifitseerimata kahjulikud toimed	
T80	Infusiooni-, transfusiooni- ja raviinjektsiooni (-süste) järgsed tüsistused	

Lisa 2. ImmunoCap 100-l EliA süsteemiga määratud autoantikehad koos antikeha tüübi, antigeeni, ühiku, otsuse tegemise kriteeriumi ja mõõtevahemikega

Autoantikehad (tüüp)	Antigeen	Ühik	Negatiivne	Positiivne	Mõõtevahemik
Anti-tTG (IgA)	Inimese rekombinantne koe transglutaminaas	U/ml	≤ 10	> 10	0,1–128
Anti-tTG (IgG)	Inimese rekombinantne koe transglutaminaas	U/ml	≤ 10	> 10	0,6–600
Anti-CCP (IgG)	Süntetiline tsitrullineeritud peptiid	U/ml	≤ 10	> 10	0,4–340
CTD test (IgG)	17 erinevat tuumavastast antigeeni ¹	<i>ratio</i>	≤ 1,0	> 1,0	0,03–32
Anti-dsDNA (IgG)	Kaheaahelaline DNA plasmiid	IU/ml	≤ 15	> 15	0,5–379
Anti-Sm (IgG)	Veise koest puhastatud natiivsed Sm proteiinid	U/ml	≤ 10	> 10	0,1–120
Anti-SS-A/Ro (IgG)	Inimese rekombinantsed SS-A/Ro proteiinid	U/ml	≤ 10	> 10	0,3–240
Anti-SS-B/La (IgG)	Inimese rekombinantsed SS-B/La proteiinid	U/ml	≤ 10	> 10	0,3–320
Anti-U1RNP (IgG)	Inimese rekombinantsed RNP proteiinid	U/ml	≤ 10	> 10	0,3–240
Anti-Scl-70 (IgG)	Inimese rekombinantsed Scl-70 proteiinid	U/ml	≤ 10	> 10	0,3–320
Anti-Jo-1 (IgG)	Inimese rekombinantsed Jo-1 proteiinid	U/ml	≤ 10	> 10	0,3–240
Anti-CENP (IgG)	Inimese rekombinantne tsentromeeri B proteiin	U/ml	≤ 10	> 10	0,3–240

¹ RNA polümeraas III (RNA Pol III), ribosomaalne P proteiin (Rib-P), polümüosiit /sklerodermia kompleks (PM-Scl), tuumavastane IgG proofiil seerum (PCNA), Mi-2 proteiin, kaheaahelaline DNA (dsDNA), väike tuuma ribonukleoproteiin (Sm), fibrillariin, ribonukleoproteiin (U1RNP) (RNP 70, A, C), Sjögren'i sündroomi antigeen A (SS-A/Ro) (60 kDa, 52 kDa), Sjögren'i sündroomi antigeen B (SS-B/La), tsentromeeri proteiin (CENP), sklerodermiaga assotsieeruv 70 kDa suurune proteiin (Scl-70), histidüül tRNA süntetaas (Jo-1)

Lisa 3. Autoantikehade omavahelised ja fenotüübi andmete vahelised seosed kogu valimis kasutades Fisheri täpset või χ^2 testi. TÜ Eesti Geenivaramus 2002–2010 kogutud andmed ja materjal

Tunnused	Anti-TPO IgG	Anti-tTG IgA	Anti-tTG IgG	Anti-CCP IgG	CTD test (IgG)	Anti-dsDNA IgG	Anti-SS-B/La IgG	Anti-SS-A/Ro IgG	Anti-Sm IgG	Anti-U1-RNP IgG	Anti-CENP IgG	Anti-Jo-1 IgG	Anti-Scl-70 IgG	Anti-GAD ₆₅ IgG Ca	Anti-GAD ₆₅ IgG pEx9	Anti-GAD ₆₅ IgG IASP
Anti-TPO IgG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anti-tTG IgA	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anti-tTG IgG	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anti-CCP IgG	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CTD test (IgG)	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+
Anti-dsDNA IgG	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anti-SS-B/La IgG	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Anti-SS-A/Ro IgG	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anti-Sm IgG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anti-U1snRNP IgG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anti-CENP IgG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anti-Jo-1 IgG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anti-Scl-70 IgG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anti-GAD ₆₅ IgG Ca	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Anti-GAD ₆₅ pEx9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Anti-GAD ₆₅ IASP	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sugu	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vanusgrupp	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Kehamassiindeks	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Rahvus	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Sünnikoht	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Tegevus	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Suitsetamise staatus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-
Alkoholi tarvitamise staatus	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ema haigused (RHK-10 kood)																
Türoidiit (E06)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Insuliinisõltuv suhkurtõbi (E10)	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neerupealiste muud haigusseisundid (E27)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Multiipel- e hulgiskleroos (G35)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Unehäired (G47)	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Jätkub

Lisa 3. Autoantikehade omavahelised ja fenotüübi andmete vahelised seosed kogu valimis kasutades Fisheri täpset või χ^2 testi. TÜ Eesti Geenivaramus 2002–2010 kogutud andmed ja materjal. (Jätk)

Tunnused	Anti-TPO IgG	Anti-tTG IgA	Anti-tTG IgG	Anti-CCP IgG	CTD test (IgG)	Anti-dsDNA IgG	Anti-SS-B/La IgG	Anti-SS-A/Ro IgG	Anti-Sm IgG	Anti-U1-RNP IgG	Anti-CENP IgG	Anti-Jo-1 IgG	Anti-Scl-70 IgG	Anti-GAD₆₅ IgG Ca	Anti-GAD₆₅ IgG pEx9	Anti-GAD₆₅ IgG IASP
Vasomotoorne ja allergiline riniit (J30)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Astma (J45)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Atoopiline dermatiit (L20)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Allergiline kontakt-dermatiit e nahapõletik (L23)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Psoriaas e soomus-sammaspool (L40)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Urtikaaria e nõgeslööve(L50)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vitiliigo e laik-pigmentsus (L80)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artropaatiad (M00M25)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Seroposiitivne reumatoidartriit (M05)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Muud reumatoid-artriidid (M06)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Süsteemne skleroos (M34)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Isa haigused (RHK-10 kood)																
B12-vitamiinvaegus-aneemia (D51)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Türeetoksikoos (hüpertüreosis) (E05)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Insuliinisõltuv suhkurtõbi (E10)	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Multiipel- e hulgi-skleroos (G35)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Unehäired (G47)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vasomotoorne ja allergiline riniit (J30)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Astma (J45)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Jätkub

Lisa 3. Autoantikehade omavahelised ja fenotüübi andmete vahelised seosed kogu valimis kasutades Fisheri täpset või χ^2 testi. TÜ Eesti Geenivaramus 2002–2010 kogutud andmed ja materjal. (Jätk)

Tunnused	Anti-TPO IgG	Anti-tTG IgA	Anti-tTG IgG	Anti-CCP IgG	CTD test (IgG)	Anti-dsDNA IgG	Anti-SS-B/La IgG	Anti-SS-A/Ro IgG	Anti-Sm IgG	Anti-U1-RNP IgG	Anti-CENP IgG	Anti-Jo-1 IgG	Anti-Scl-70 IgG	Anti-GAD₆₅ IgG Ca	Anti-GAD₆₅ IgG pEx9	Anti-GAD₆₅ IgG IASP
Atoopiline dermatiit (L20)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Allergiline kontakt-dermatiit (L23)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Psoriaas e soomus-sammaspool (L40)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Seropositiivne reumatoidartriit (M05)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Muud reumatoid-artriidid (M06)	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Süsteemne skleroos (M34)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Süsteemsed sidekoe haigusseisundid mujal klassifitseeritud haiguste korral (M35)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anküloseeriv e liigesejäikuslik lülipõletik e spondüliit (M45)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Emal üks neist haigustest	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Isal üks neist haigustest	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ravimite ATC klassifikatsiooni anatoomiline jaotus																
Seedekulgl ja ainevahetuse ravimid (A)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vere ja vereloome-organite ravimid (B)	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kardiovaskulaar-süsteemi ravimid (C)	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
Dermatoloogilised ravimid (D)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urogenitaalsüsteemi ravimid ja sugu-hormoonid (G)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Jätkub

Lisa 3. Autoantikehade omavahelised ja fenotüübi andmete vahelised seosed kogu valimis kasutades Fisheri täpset või χ^2 testi. TÜ Eesti Geenivaramus 2002–2010 kogutud andmed ja materjal. (Jätk)

Tunnused	Anti-TPO IgG	Anti-tTG IgA	Anti-tTG IgG	Anti-CCP IgG	CTD test (IgG)	Anti-dsDNA IgG	Anti-SS-B/La IgG	Anti-SS-A/Ro IgG	Anti-Sm IgG	Anti-U1-RNP IgG	Anti-CENP IgG	Anti-Jo-1 IgG	Anti-Scl-70 IgG	Anti-GAD ₆₅ IgG Ca	Anti-GAD ₆₅ IgG pEx9	Anti-GAD ₆₅ IgG IASP
Süsteemsed hormoon-preparaadid v.a suguhormoonid (H)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Infektsioonivastased ravimid süsteemseks kasutamiseks (J)	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kasvajatevastased ja immuno-moduleerivad ained (L)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Skeleti- ja lihas-süsteemi ravimid (M)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kesknärvisüsteemi ravimid (N)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hingamissüsteemi ravimid (R)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Meeleorganite ravimid (S)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Varia (V)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ohtlike ravimite ¹ kasutajad	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
Naiste reproduktiivtervise andmed																
Elussünnid	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Iseeneslikud abordid	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tehislikud abordid	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vanus menarhe ajal	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Menstruatsioonide esinemine	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamine elu jooksul	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Hormoonravimite kasutamine menopausi tõttu	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

+ Statistilise olulisuse tõenäosus $p < 0,1$

- Statistilise olulisuse tõenäosus $p > 0,1$

¹ Ravimite toimeained, mis võivad põhjustada ravimitest põhjustatud luupust

Lisa 4. Valimi põhjal saadud autoantikehade levimusmäärad (%) vanusgrupiti uuritavatel geenidoonoritel koos 95% usaldusvahemikega (95% CI). TÜ Eesti Geenivaramus 2002–2010 kogutud andmed ja materjal

Vanusgrupid	Anti-TPO IgG % (95% CI)	Anti-tTG IgA % (95% CI)	Anti-tTG IgG % (95% CI)	Anti-CCP IgG % (95% CI)	CTD test (IgG) % (95% CI)	Anti-GAD ₆₅ IgG Ca % (95% CI)
18–29	1,8 (1,1–2,8)	0,4 (0,1–1,0)	0,2 (0,0–0,7)	0,0	1,6 (0,9–2,6)	1,4 (0,8–2,3)
30–39	0,7 (0,3–1,4)	0,0	0,0	0,0	0,6 (0,2–1,3)	2,3 (1,5–3,4)
40–49	1,4 (0,8–2,3)	0,1 (0,0–0,5)	0,0	0,4 (0,1–1,0)	0,8 (0,3–1,6)	1,1 (0,5–2,0)
50–59	1,6 (0,9–2,6)	0,1 (0,0–0,5)	0,0	0,0	1,0 (0,5–1,8)	1,9 (1,1–3,0)
60–69	1,0 (0,5–1,8)	0,0	0,0	0,1 (0,0–0,5)	0,4 (0,1–1,0)	1,0 (0,5–1,8)
≥ 70	0,7 (0,3–1,4)	0,0	0,0	0,0	0,5 (0,2–1,2)	1,0 (0,5–1,8)

Lisa 5. Valimisse kaasatud geenidoonorite sooline ja vanuseline jaotus mitme positiivse autoantikeha testi korral. TÕ Eesti Geenivaramus 2002–2010 kogutud andmed ja materjal

Jkr nr	Sugu	Vanusgrupp	Anti-TPO IgG	Anti-tTG IgA	Anti-tTG IgG	Anti-CCP IgG	CTD test (IgG)	Anti-GAD ₆₅ IgG Ca ¹
1.	mees	18–29	+	-	-	-	+	-
2.	mees	40–49	+	-	-	-	-	+
3.	mees	40–49	+	-	-	-	-	+
4.	mees	60–69	+	-	-	-	-	+
5.	naine	18–29	+	-	-	-	+	-
6.	naine	18–29	+	-	-	-	+	-
7.	naine	18–29	-	-	-	-	+	+
8.	naine	18–29	-	+	+	-	-	-
9.	naine	18–29	-	+	+	-	-	-
10.	naine	18–29	+	+	-	-	-	-
11.	naine	18–29	+	-	-	-	-	+
12.	naine	30–39	-	-	-	-	+	+
13.	naine	40–49	-	-	-	+	+	-
14.	naine	40–49	-	+	-	+	-	-
15.	naine	50–59	+	-	-	-	-	+
16.	naine	50–59	+	-	-	-	-	+
17.	naine	60–69	-	-	-	-	+	+
18.	naine	60–69	+	-	-	+	-	-
19.	naine	≥70	+	-	-	-	+	-
20.	naine	≥70	-	-	-	-	+	+

¹ Kasutatud on kaltsiumiga töödeldud vereplasmad

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, KRISTI ALNEK (sünnikuupäev: 14.11.1987)

annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose

„Autoantikehade esinemine täiskasvanutel (TÜ Eesti Geenivaramu põhine uuring)“,

mille juhendajad on Raivo Uibo ja Heti Pisarev,

reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;

üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.

olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, 28.05.2013